



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/16253</p> <p>(43) 国際公開日 1998年4月23日(23.04.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03710</p> <p>(22) 国際出願日 1997年10月15日(15.10.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/272425 1996年10月15日(15.10.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 荏原製作所(EBARA CORPORATION)[JP/JP] 〒144 東京都大田区羽田旭町11番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 深川泰男(FUKAGAWA, Yasuo)[JP/JP] 〒247 神奈川県鎌倉市今泉台3丁目9番2号 Kanagawa, (JP) 宮 晶子(MIYA, Akiko)[JP/JP] 〒251 神奈川県藤沢市大庭5244-1 湘南城山14-103 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 補正書</p>
<p>(54)Title: BIOACTIVE POLYMER PRODUCT</p> <p>(54)発明の名称 生物活性高分子製品</p> <p>(57) Abstract A bioactive polymer product comprising a polymer substrate and a bioactive compound portion immobilized through a covalent bond onto the polymer substrate. The bioactive compound portion, such as an antibiotic, exhibits selective bioactivity in such a state that it is covalently bonded to the polymer substrate. A bioactive polymer product comprising a polymer substrate and two or more bioactive compound portions bonded through a graft chain and a pendant chain to the polymer substrate.</p>		

(57) 要約

高分子基体に共有結合で固定化された生物活性化合物部分とを有する生物活性高分子製品。高分子基体に共有結合しているままで、抗生物質等の生物活性化合物部分が選択的生物活性を発揮する。高分子基体に、グラフト鎖及びペンダント鎖を介して2以上の生物活性化合物部分が結合している生物活性高分子製品。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロベニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	モザンビーク	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CU	キューバ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア						

明 細 書

生物活性高分子製品

技術分野

本発明は、生物活性高分子製品に関し、特に、高分子基体に共有結合しているままで、固定化された生物活性化合物部分が選択的生物活性を発揮する高分子製品に関する。

背景技術

従来、生物活性を持つ薬剤の開発研究では、より良い選択毒性を求めて、標的物に対してより高い特異性を持つ薬剤が探索されてきた。一方、既知の薬剤については、管理された特定の場所で使用し、標的生物以外の生物への影響を少なくする技術を開発することで、残留薬剤の環境に対する悪影響を最小限に抑制する試みも行われている。例えば、害虫誘引剤と殺虫剤を組み合わせ使用し、標的害虫だけを殺虫剤に誘引して殺滅するという工夫が知られている。しかし、微生物に対しては、標的微生物だけを誘引し、それだけを死滅させるような薬剤の使用技術は未だ開発されていないため、標的微生物に選択毒性のある薬剤を単独使用する以外に標的微生物の防除方法がなく、残留薬剤が環境に対して悪影響を与えていた。

このような状況において農林水産原材料、食品などの大量生産では、本来人間や動物個体の緊急治療用に開発された化学療法剤がそのまま、あるいは一部修飾された後使用されたり、作用選択性の低い有機合成農薬（殺虫剤、殺菌剤、殺草剤、カキ付着防止剤など）が使用されたりしているために、標的物以外のものに無視できない薬害を与えているばかりでなく、薬剤の環境内拡散によって耐性生物の出現を誘発し、人間の緊急治療用として開発された薬剤が本来の治療用途で使えなくなるという重大な危険性も指摘されている。すなわち、自然界の生態系の中で圧倒的大勢を構成する非病原性微生物群の間に薬剤耐性、特に多種類の抗生物質に対する耐性（多剤耐性）が広がり、直接・間接的に病原菌間の多剤耐性伝播も増幅させている可能性が危惧されている（吉川昌之介、B u l l . o f J

ap. Soc. of Microbial Ecology 10, No. 3, 141-148 (1995)。

医療においても、例えば 抗癌剤では癌細胞だけに有用な選択毒性効果を発揮することを期待されている。しかし、現実には既知の抗癌剤をそのまま人体に投与すると、期待に反し癌細胞ばかりでなく、正常細胞にも作用して患者に好ましくない副作用を及ぼすので、投与には種々の工夫が必要である。一例を挙げると、抗癌剤による癌の臨床治療において正常細胞に及ぼす薬剤の副作用を軽減するため、自由拡散を有意に制限した薬剤を患部付近に配置し、薬剤を局所的に徐放させる薬剤使用法が知られている。例えば、ロムスチンのような抗癌剤を生体内で非酵素的に加水分解される高分子量ポリ乳酸からなるカプセル中に閉じ込める、あるいは抗癌性抗生物質マイトマイシンCを生体内で酵素的に加水分解されるデキストランのカルボキシ側鎖に結合させるなどの加工を行い、徐放性医療調製物として癌治療に使用する方法 (H. Hashida et. al. Chem. Pharm. Bull. 2951 (1982)) 等を挙げることができる。しかし、これらの場合においても、薬剤は生体内に遊離して抗癌活性が発揮するので、正常細胞への副作用を軽減できるが、排除することはできない。

従来の薬学の概念においては基本的に、薬剤は固定状態にすると薬剤本来の効果を発揮できず、遊離状態で使用する場合に限り薬剤本来の効果を発揮できるものであると信じられてきた。従って、薬剤の製造・使用・許認可等に関する世界中の法律・規約には、低分子量の薬剤を遊離化が起こらないように高分子物質に結合させ、薬剤の遊離化を伴うことなく治療効果を発揮できる薬剤固定化高分子基体調製物を取り扱った規定は存在しない。言い換えれば、低分子量の薬剤が高分子物質に固定化されている医療調製物の場合、前記の徐放性調製物のように標的物に作用させるに当たり薬剤の遊離化が必須前提条件であり、もし遊離化が起こらなければ、全く無効であると信じられてきたために取締り法規を作る必要が無かったと言えよう。

薬学では、総ての薬剤（毒物から治療剤を含む広範囲の薬理活性を持つ化合物を意味する）は、空間あるいは領域中に遊離・溶解状態で存在し、環境内で自由に運動・拡散するので、薬剤使用の標的である作用体に到達して薬剤固有の生物

活性を発揮するという基本的作用機構が薬剤使用の必須前提条件であった。即ち標的の作用体は非運動性であり、効果が発現する部位に移動するのは薬剤であった。そのため薬剤を使用する場合、薬剤は標的物に作用するだけでなく、環境内部に共存する総ての作用体に対しても多かれ少なかれ何らかの影響(多くの場合、
5 好ましくない副作用)を与えるということは原理的に不可避であった。

例えば一般に消毒薬、殺菌剤、防カビ剤などと称される抗微生物性剤は現在の日常生活に必要なものであるが、生物的作用選択性に乏しく、薬剤本来の溶解性・自由拡散性のために環境内に放出され、重大な環境内蓄積を引き起こし、人間、動物、植物に対して長期間にわたり累積的に悪影響を与えてきた。

- 10 一方、これまでの化学療法剤の研究・開発と使用においては、特に人や家畜のような治療対象生物での直接毒性排除・軽減という観点から、薬剤の生物活性ができる限り標的物に限定され、標的物以外のものにはゼロまたは許容可能な程度に低い副作用しか与えない(作用選択性が高い)薬剤を選び、認可・製造・販売・使用するという方針が世界的に取られてきた。しかし広い意味での環境保全が必須
15 になった現時点で見ると、多種・多様な生物が混在し、微妙なバランスを保って正常機能している環境の生態系を、薬剤の使用に伴う必然的な環境内拡散残留薬剤によって、不可逆的に破壊されることを回避するためにこれまでよりも更に高度の薬剤作用選択性が望まれるようになっていっていると言えよう。例えば、人間や動物の生体もそれぞれ固有の微生物生態系が機能している場であり、不用意な薬
20 剤の使用によって微生物生態系のバランスが崩れると、それまで優占種となれなかった有害微生物が増加し、新たな重大障害を引き起こすこともあり、日和見感染症(内因性感染症)の発症頻度増加はその結果の一例として挙げることができる。

- 以上のように、従来から使用されている作用選択性の低い殺菌剤、殺虫剤、防
25 カビ剤、農薬、さらにはかなりの作用選択を持つ化学療法剤等すべての薬剤は、作用選択性の高低にかかわらず、遊離の状態で使用されるために環境中に拡散し、標的生物あるいは細胞以外の一般生物あるいは細胞にも無視できない影響を与え、生態系の正常バランスを破壊する原因となっている。

環境劣化や薬剤の副作用が重大な社会問題化した今日では、これまでの自由拡

散条件下での薬剤使用という薬学の基本前提条件に加えて、自由拡散が起こらない条件下での薬剤使用という新しい薬学の基本前提条件を想定し、具体的な薬剤利用法を開発すれば、環境汚染や医療の問題に対する新しい解決法を提供できると本発明者らは考えた。

- 5 薬剤の用途から見て別の表現をすれば、例えば病原菌の急性感染症に罹患した人間や動物のような特定個体の生命を守るために緊急に薬剤治療が必要な場合には、従来の概念通りに遊離状態の化学療法剤を緊急使用するのはやむを得ない。しかし、例えば建設業や漁業における薬剤の大量使用のように、わずかな想定有害微生物と圧倒的多数の環境微生物の無差別殺滅による予防効果を主目的として
- 10 大量の薬剤を自然環境に拡散させている場合には、薬剤使用の緊急必然性と累積的環境劣化の重大性を天秤にかけ、薬剤が自由に拡散するような使用を止めるのが望ましい。

- さらに、人や動物の緊急薬剤治療においても、例えば制癌剤、殺虫剤、殺菌剤など従来の全身投与法では副作用が大きいため使用制限されたり、使用不可能であった薬剤を本発明により環境内自由拡散を阻止して、薬害を無視出来る程度に抑制して使うことができれば、新しい医農薬利用法を提供できる。
- 15

このように本発明は、環境劣化や副作用を改善することを目的とする。

発明の要約

- 本発明の第1の側面では、高分子基体と；低分子量を有し、前記高分子基体に共有結合していて、かつ、選択的生物活性を発揮する生物活性化合物部分と；
- 20
- を有する生物活性高分子製品であって、前記高分子基体に共有結合しているままで、前記生物活性化合物部分が選択的生物活性を発揮する生物活性高分子製品が提供される。

- 本発明において、前記高分子基体が、有機または無機高分子よりなることが好ましい。また、前記高分子基体の表面にグラフト鎖が結合していて、前記生物活性化合物部分が前記グラフト鎖に化学的に結合していることが好ましい。更に、前記生物活性化合物部分が前記グラフト鎖にアミド結合又はアミン結合を介して化学的に結合していることが好ましい。
- 25

また、前記生物活性化合物部分が化学療法剤であることが好ましく、前記化学

療法剤が抗生物質であることが好ましい。

- 前記抗生物質がベータ・ラクタム系抗生物質群から選ばれた少なくとも1の抗生物質であつてもよく、前記抗生物質がベンゾナフタセンキノン系抗生物質群から選ばれた少なくとも1の抗生物質であつてもよく、あるいは、前記抗生物質が、
- 5 テトラサイクリン系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、マクロライド系抗生物質及びアミノ配糖体系抗生物質の群から選ばれた少なくとも1の抗生物質であつてもよい。

前記生物活性化合物部分が5000以下の分子量を有することが好ましく、前記生物活性化合物部分が2000以下の分子量を有することが更に好ましい。

- 10 本発明の第2の側面では、高分子基体と；前記高分子基体の表面に結合している2以上のグラフト鎖と；前記グラフト鎖の各々から枝分かれしているペンダント鎖と；前記ペンダント鎖の各々に化学的に結合していて、かつ、選択的に生物活性を発揮する、2以上の生物活性化合物部分と；を有する生物活性高分子製品が提供される。

- 15 本発明において、前記生物活性化合物部分がアミド結合又はアミン結合を介して前記ペンダント鎖に結合していることが好ましい。

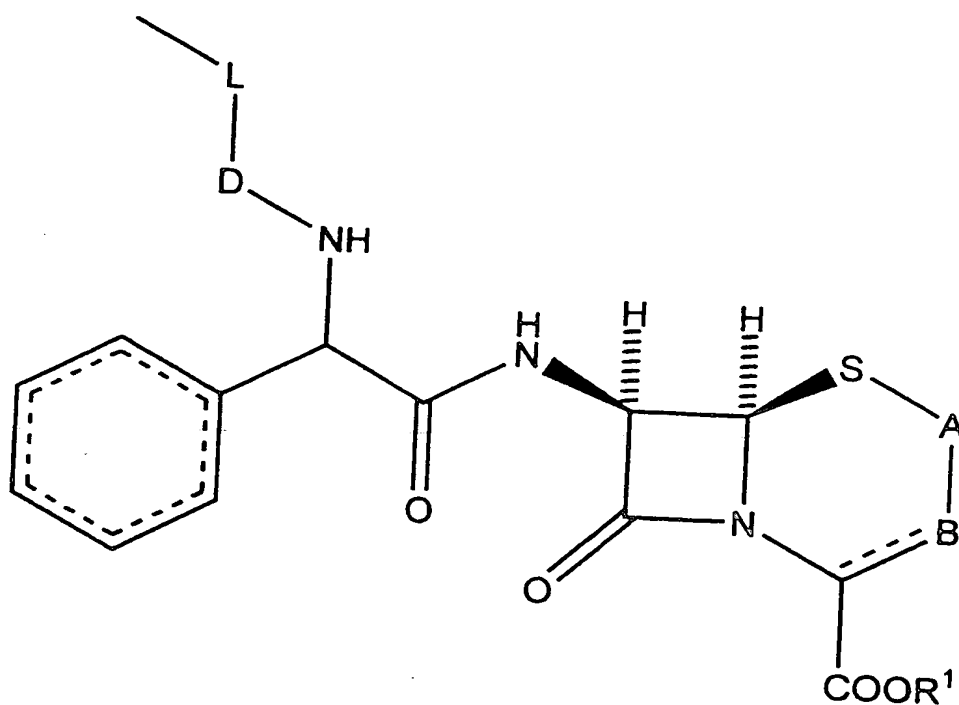
- 本発明の第3の側面では、合成有機高分子材料からなる高分子基体と；前記高分子基体の表面に結合しているグラフト鎖と；前記グラフト鎖に化学的に結合している抗生物質部分と；を有する生物活性高分子製品を製造する方法であつて、
- 20 グラフト化のための活性点を付与するために、合成有機高分子材料からなる高分子基体に電子線を照射する工程と；前記高分子基体の表面に結合する2以上のグラフト鎖を形成するために、モノマーを前記高分子基体に曝露する工程と；前記グラフト鎖に化学的に結合している抗生物質部分を形成するために、抗生物質を前記グラフト鎖を有する前記高分子基体に反応させる工程と；を有する方法が提
- 25 供される。

本発明において、前記抗生物質が第1官能基を有し、前記グラフト鎖が第2官能基を有し、ここで、第1官能基は、第2官能基と反応してアミド基を形成することができ、前記反応工程が、縮合剤の存在下で行われることが好ましい。第1官能基は、例えば、アミノ基であり、第2官能基は、例えば、カルボキシル基又

はその誘導体である。あるいは、第1官能基が、カルボキシル基又はその誘導体であり、第2官能基がアミノ基である。

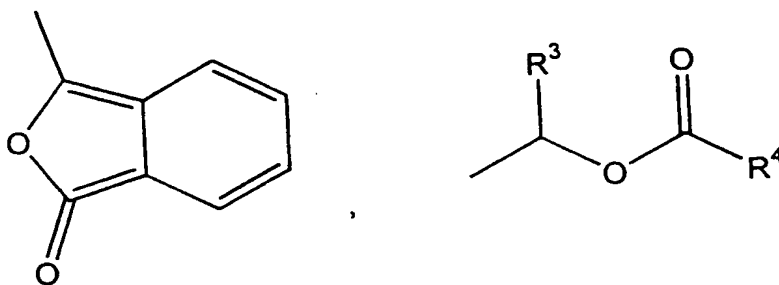
また、気相状態の前記モノマーを前記高分子基体に曝露することが好ましい。

- 5 本発明の第4の側面では、高分子基体と；前記高分子基体の表面に結合している2以上のグラフト鎖と；前記グラフト鎖にアミド結合又はアミノ結合を介して結合している、下記式により示される抗生物質部分とを有する生物活性高分子製品が提供される。



(式中、Lは、前記高分子基体の表面に結合している前記グラフト鎖部分を示し；

R¹は、水素原子、若しくは、陽イオン、又は、下記式で示される基であり、



(式中、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、又は、6個以下の炭素原子を有する、直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を示す。但し、R³及びR⁴は、一緒になって飽和又は不飽和の5～7員環を形成してもよく、この5～7員環に更にベンゼン環が縮合していてもよい。)

Aは、直結又はメチレン基を示し；

Bは、式C (R⁵) で示される基、又は、式C (R⁵)₂で示される基であり、
 10 R⁵は、6以下の炭素数を有する低級アルキル基、又は、式、-CH (R⁶) O-C (＝O) R⁷で示される基であり、ここで、R⁶は、水素原子又は6以下の炭素数を有する低級アルキル基であり；R⁷は、6以下の炭素数を有する低級アルキル基であり；

Dは、直結又はカルボニル基を示し；

15 ==は、単結合又は二重結合を示す。)

本発明において、前記抗生物質部分がペンダント鎖を介してグラフト鎖に結合していることが好ましい。また、上記式中の炭化水素6員環がベンゼン環であり、R⁵がメチル基であることが好ましい。Dが、カルボニル基であることが好ましい。Aが直結であつてもよいし、Aがメチレン基であつてもよい。

20 本発明の第1の側面では、使用条件下で、生物活性物質が遊離しないように高分子基体に結合されているので、遊離された生物活性物質が使用期間中に環境内に拡散し、環境劣化を引き起こすことがない。

従来、薬剤を共有結合で高分子に固定化する場合、薬剤が遊離化しない限り、固定化された薬剤固有の選択的生物活性は発現できないと広く信じられていた。本発明者らは、所望の生物活性をもつ薬剤を高分子基体に結合させるために可能な結合様式の中から、

- 5 (1) 薬剤の遊離化が起こらないような共有結合で薬剤を高分子基体に結合させ；かつ、

(2) 薬剤は結合したままで薬剤固有の生物活性を発揮する

- という二重の条件で結合様式を選別して、薬剤を高分子基体に固定化すれば、薬剤分子を遊離することなく、薬剤固有の生物活性を発現させることができること
10 を見出した。

- 一例として、ベータ・ラクタム抗生物質の一種であるアンピシリンを高分子基体としてのグラフトポリマーに固定化した調製物で説明すると、添付の図1(A)に示すように、アンピシリンのアミノ基を基体側のカルボキシル基にアミド結合させた場合には、アンピシリン固有の抗微生物活性が発現されたが、図1(B)
15 に示すように、アンピシリンのカルボキシル基を基体のアミノ基にアミド結合させた場合、固定化されたアンピシリンは全く抗菌活性を示さなかった。

- ここで、「選択的生物活性を発揮する」という表現は、宿主環境（自然界、宿主動物、細胞、オルガネラなど）には実質的に無害又は許容できる副作用を示し、除去または制御したい標的有害作用体に生物活性を発揮することをいう。従
20 って、選択的生物活性を発揮する生物活性化合物としては、化学療法剤が挙げられる。化学療法剤は、宿主を傷害することなく、標的とする有害作用体に対してだけ傷害を与える選択毒性の高い薬剤である。化学療法剤の対象は、病原性微生物や有害動物などの生物に限られず、悪性腫瘍などの細胞や酵素、受容体、ホルモンなどの非生命体まで、著しく広範囲におよんでいる。

- 25 本発明の生物活性高分子製品が目的とする薬剤固有の選択的生物活性を発揮するためには、薬剤と基体の結合様式の必要条件を満足させるだけでなく、更に基体は固定化された薬剤が効果を発揮するために適切なマイクロ作用環境あるいは物理空間を持っていることが好ましい。このような薬剤作用に必要な物理空間は一般的にスペーサーと呼ばれる高分子基体上の側鎖で造り出すことができる。本発

明において使用できるスペーサーは、薬剤分子を安定に共有結合できる官能基と、固定化された薬剤分子が固定化されたままで薬剤固有の選択的生物活性を発揮するのに必要な長さ性状の鎖とを持っていることが好ましい。スペーサーを設けるに当たっては、高分子基体に予め結合してあるスペーサー部分に生物活性化合物を結合しても良いし、予めスペーサーを結合した生物活性化合物をスペーサー部分の先端で高分子基体に結合させても良い。ただし、前記スペーサーは、後記するポリマー基体から分岐されるグラフト鎖に限られず、結合した薬剤分子と基体との間に適切な距離と環境性状を与えるものであれば制限がない。

本発明の第2の側面、第3の側面及び第4の側面では、「前記高分子基体に共有結合しているままで、前記生物活性化合物部分が選択的生物活性を発揮するか否かを問わない。」

図面の簡単な説明

図1 (A) は、アンピシリンの3位カルボキシル基をそのまま維持し、側鎖のアミノ基を用いて高分子基体のカルボキシル基に固定化した状態を示す。

図1 (B) は、アンピシリンの3位カルボキシル基を用いて高分子基体のアミノ基に固定化した状態を示す。

図2 は、アンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維の *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗微生物活性を評価した結果を示す。

図3 は、アンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維の *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗微生物活性を、アンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維切断片の面積と抗菌活性の関係として評価した結果を示す。

図4 は、ペナノマイシン A 固定化アミノ型グラフト繊維の *Candida albicans* 3143 に対する抗酵母活性を評価した結果を示す。

図5 (A) 及び図5 (B) は、本発明の生物活性高分子製品の一実施態様の概念図である。

図6 は、高分子基体に固定されたアンピシリン類似物質を示す。

図7 は、高分子基体に固定されたベータ・ラクタム系抗生物質を示す。

発明を実施するための好ましい形態

(1) 生物活性化合物

本発明の実施に当たっては、先ず標的物に対し所望の生物活性を持つ生物活性化合物を選定する必要がある。次に選定した生物活性化合物の化学構造－活性相関の基本情報を採取し、上記の結合前提条件を満たすような官能基が薬剤分子に存在することを確認する。そのような官能基が薬剤分子に存在しない場合には、
5 例えば有機化学あるいは生物化学的な手法で利用可能な官能基を薬剤に導入することもできる。

より具体的には、先ず標的物が決まれば、例えば既存の薬剤データベースから、その標的物に対する生物活性を指標として適当と思われる候補薬剤群を選び出した後、従来の評価試験法で候補薬剤群の中から最適の薬剤を決めることもできるし、あるいは標的物に対して新しい薬理活性を持つ未知の薬剤をスクリーニング
10 することもできる。

次いで、選定した生物活性化合物の構造－活性相関特性を検討し、選定した薬剤の分子に 他化合物を共有結合させても” 薬剤本来の生物活性が失効しない” 官能基あるいは特定位置の原子（固定化のための活性点となる位置）を選定
15 することが好ましい。生物活性化合物本来の化学構造のままでは他化合物との結合に使える官能基が見つからない場合、有機化学的あるいは生物学的手法で薬剤に新しい官能基を導入することもできる。

本発明に利用可能な好ましい薬剤の中で最も重要な化学療法剤としては、以下のものが例示できる。グリゼオフルビン (griseofulvin)、ベルナ
20 マイシン B (vernamicin B)、オストレオグリシン G (ostreogrycin G)、isoniazid)、ベナノマイシンおよびプラディマイシン (benanomycin および pradimicin; ベンゾナフタセンキノン類)、ピリドキシン (pyridoxine)、PAS、ピマリシン (pimaricin)、フンギクロミン (fungichromin)、
25 フンギシジン (fungicidin)、フォルマイシン (formycin)、トヨカマイシン (toyocamycin)、クロラムフェニコール (chloramphenicol)、テトラサイクリン (tetracycline)、ストレプトマイシン (streptomycin)、エリスロマイシン (erythromycin)、アンピシリン (ampicillin)、

ノルカルデシン (n o c a r d i c i n)、S Q 8 3 3 6 0、O A-6 1 2 9 などである。

- これらの化学療法剤の中でも、ベータ・ラクタム系抗生物質、ペナノマイシン
およびブラディマイシン系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、クロラムフ
5 エニコール系抗生物質、マクロライド系抗生物質及びアミノ配糖体系抗生物質 な
どが好ましい。ベータ・ラクタム系抗生物質の例としては、アンピシリン、セフ
アレキシン、セフォタキシム等を挙げることができる。また、テトラサイクリン
系抗生物質の例としては、ミノサイクリン等を、クロラムフェニコール系抗生物
質の例としては、クロラムフェニコール等を、アミノ配糖体系抗生物質の例とし
10 てはストレプトマイシン等を、マクロライド系抗生物質の例としては、エリスロ
マイシン、ロイコマイシン、オレアンドマイシン等を挙げることができる。

(2) 高分子基体 (マトリックス)

- 本発明において、選択的生物活性を発揮する生物活性化合物を結合させるため
に用いる高分子基体 (以下、単に基体ともいう。) としては、生物活性化合物が
15 その生物活性を発揮している期間中 (すなわち、製品の有効期間中)、分解した
り、解離したりして薬剤を拡散性にしない高分子なら特に限定されない。従って、
本発明の高分子基体としては、有機高分子でも無機高分子でも良い。種々の基
体が用い得るが、基体として備えているべき望ましい特性は、例えば P u r e
a n d A p p l. C h e m. v o l. 6 7, N o. 4, p p. 5 9 7 ~ 6 0 0
20 (1995) に記載されているものが参考にできる。すなわち、

- i. 使用される条件下で不溶性である；
- ii. 固定化容量が大きい；
- iii. 化学的に安定 (i n e r t) で、機械的強度が強い；

ということである。

- 25 本発明における基体は、前記の生物活性化合物を固定化する方法と製品の用途
とに応じて適宜選定される。

まず固定化反応の様式と条件、および使用環境に適した基体を選定する必要が
ある。例えば、高温、高圧、強酸性、強アルカリ性等の過酷な使用条件が想定さ
れる場合には、物理化学的に安定な無機高分子や有機高分子が選ばれなくてはな

らないであろうし、人間や動物での治療を想定する場合には、副作用の少ない天然ポリマーを選ぶのが好ましい。

ついで、選定された基体は、前記選定された生物活性化合物を固定化するのに適した官能基を有することが好ましい。

- 5 さらに實際上生物活性化合物が固定化されたままで生物活性を発揮するためには、基体から適当な距離とマイクロ作用環境を造り出せるスペーサを具備することが望ましい。

(2-1) 有機高分子からなる基体

- 10 有機高分子としては、合成有機ポリマーが好ましく、また、樹脂であってもよい。有機高分子からなる基体は、膜、網、球状体の形状に加工することが容易である。

(2-1-1) 合成有機ポリマーからなる基体

- 15 合成有機ポリマーとしては、ポリエチレン、ポリプロピレンなどのポリオレフィン類、ポリエチレンオキサイド、ポリプロピレンオキサイドなどのポリエーテル類、ポリアクリロニトリル、ポリアクリル酸エステル、ポリメタアクリル酸エステル特にポリ(ヒドロキシエチル)メタアクリル酸エステル、ポリアクリル酸アミドなどのポリアクリル酸類、ポリスチレン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ酢酸ビニルスチレンなどのビニル共重合体類などの合成ビニルポリマー類、ポリエステル類、ナイロンなどの縮合
20 重合体などを挙げることができる。

(2-1-2) その他の有機ポリマーからなる基体

- 25 その他の有機ポリマーとしては、従来からゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィーなどの基体を構成するのに使用されている天然有機ポリマーないし変成天然有機ポリマーが挙げられる。これらを例示すると、セルロース、アガロース、グルコマンナン、キトサン、プルラン、澱粉、デキストランなどである。従来アフィニティクロマトグラフィー用などの基体は、これらの天然有機ポリマーの多孔性球状体として加工されている。

これに対し、繊維状や膜形状に加工可能な素材としては、木綿繊維、麻繊維などを構成するセルロース、羊毛繊維や絹繊維などを構成する線状タンパクなどの

天然有機ポリマーが挙げられる。

(2-2) 無機ポリマーからなる基体

- 無機ポリマーとしては、ケイ素樹脂（シリコンともいわれる。）が挙げられる。直鎖状ケイ素樹脂を幹とするポリマーを活性化するためには、例えばケイ素
- 5 樹脂の主鎖を構成するケイ素化合物をヒドロシリル化ケイ素とするか、枝別れ部にヒドロシリル化ケイ素を構成単位として有するシリコンを用い、これにエピクロルヒドリンを作用させてヒドロシリル化ケイ素の部分をエポキシ活性化してエポキシ活性化シリコンとする方法が挙げられる。

(2-3) 基体の好ましい加工形態

- 10 前記した合成および天然有機ポリマーや無機ポリマーは、使用目的に応じて、繊維形状、膜形状や球形状に成形・加工して用いることができる。また、繊維形状のものを種々のメッシュの網形状に加工して使用することもできる。さらにまた、繊維形状、膜形状あるいは球形状の基体は、多孔性であってもよい。

- 15 これら基体は、他の金属やセラミックス、その他の材料からなる支持体や骨材等に保持されても良い。

- 本発明の生物活性高分子製品は、前記繊維状基体、膜形状基体や球状基体の骨格を構成するポリマーその他の高分子の活性点を利用し、適当なスペーサを介して直接生物活性化合物を結合しても良いし、基体の骨格を構成する。高分子からグラフト鎖を分岐し、それらグラフト鎖に設けた活性点（結合用の官能基）を利用
- 20 して低分子薬理化合物を結合してもよい。

(2-4) 高分子基体のグラフト化

前記高分子基体に生物活性化合物を固定化するに際して、適当な官能基（例えば、カルボン酸基またはアミノ基）を有するグラフト鎖を高分子基体に結合して、グラフトポリマー化することが好ましい。

- 25 前記高分子基体にグラフト鎖を結合するための活性点を設ける方法としては、電離性放射線を照射する処理、1種または2種以上の酸化剤による酸化処理等の一般に用いられる方法を利用することができるが、特に線源として電子線またはコバルト60を用いる電離性放射線照射法が好ましい。ビニル重合法によって基体を合成する場合には、共重合性モノマーを混合して共重合し、基体ポリマの側

鎖にビニル基からなる活性点を設ける方法もある。また、グラフト重合法としては液相グラフト重合法、気相グラフト重合法等を用いることができるが、モノマーを気体状態として基体に接触させる気相グラフト重合法が一般的に好ましい。

- 前記のグラフト化においては、それより形成されるグラフト鎖にスペーサとしての役割を持たせることができる。そのグラフト鎖の末端やその途中に生物活性化合物が結合されるため、結合された生物活性化合物分子は基体から離れた位置に配置されることになり、生物活性化合物は薬剤固有の生物活性を発揮するに必要な作用空間とマイクロ環境を持つことができる。特に、グラフト鎖を十分に長くし、流体の流れや物質の濃度勾配等の条件に対応して動き得るようにすると、固定化された薬剤分子と標的物との接触確率を大きくすることができる。さらに生物活性化合物は、グラフト鎖の末端だけでなく、その途中のペンダントにも結合するため、通常一本のグラフト鎖は複数の生物活性化合物を結合していて、グラフト鎖の配置とペンダント数の最適化により、薬剤の利用効率を増進できる。

- 高分子基体に配置されたグラフト鎖の途中あるいは末端に生物活性化合物の固定化のために設ける官能基は、生物活性化合物分子上の官能基の種類と様式に従って、最適化される。例えば、前記グラフト化側鎖にカルボキシル基（またはアミノ基）を設置しておく、生物活性化合物のアミノ基（またはカルボキシル基）を使って、カルボジイミド法により安定なペプチド結合を構築することができる。

(3) 生物活性化合物の固定化に使用する結合の種類と様式

- 既に述べたように、本発明で生物活性化合物の固定化に使用できる結合は、使用環境下で生物活性化合物の遊離が起こらないような強固な共有結合でなければならない。従来の固定化の定義では、包埋、イオン結合、練り込み、非特異的吸着などの結合手法も包括されているが、当然のことながら環境への生物活性化合物の遊離が起こらないことを前提とする本発明では使えない。従って、本発明における生物活性化合物と高分子基体の結合には、共有結合が用いられる。

生物活性化合物を高分子基体に結合するに当たって必要なスペーサーは、予め基体側に設けておき、後で該スペーサー末端に生物活性化合物を固定化することもできる。あるいは、予め生物活性化合物の選ばれた活性点にスペーサーを取り付けておき、後でスペーサーを有する低分子薬理化合物を「活性点を有する基体」

にスペーサを介して固定化することもできる。

本発明で利用可能な適切なスペーサー主部は、「基体に設けた活性点」あるいは「基体から分岐したグラフト鎖に設けた活性点」と「薬剤の官能基」を連結し、しかも薬剤の作用は発現に適したマイクロ空間を与えるために有利に使えるものならば、どのような鎖状物でもよい。具体的には、例えば直鎖状のメチレン ($-CH_2-$) 鎖やオキシエチレン ($-O-CH_2-CH_2-$) 鎖等が有利に使えるが、高温、酸性、アルカリ性等の過酷な使用条件下でも切断しない連結基であることが必要である。

「基体上に設けた活性点」、「基体から分岐されたグラフト鎖上に設けた活性点」、「スペーサの両端（同じ基でなくても良い）」あるいは「生物活性化合物における結合用特定位置」で使用可能な官能基としては、例えば二重結合、三重結合、水酸基、アミノ基、エポキシ基、グリシジル基、イソシアネート基、アルデヒド基、カルボキシル基若しくはその誘導体（例えば、エステル基、無水カルボン酸基、ハロゲン化カルボニル基等）、アリル基等を挙げることができる。また、無機高分子基体における活性点としてはシリコン樹脂におけるヒドロシリル基を挙げることができる。

前記基体に設けた活性点、基体から分岐されたグラフト鎖に設けた活性点または、スペーサの両端あるいは低分子薬理化合物における官能基がアミノ基であり、カルボキシル基を活性基として有する低分子薬理化合物を固定化する場合には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのようなカルボジイミド縮合剤を用いて固定化することができる。

また前記基体に設けた活性点、基体から分岐されたグラフト鎖に設けた活性点またはスペーサの両端あるいは低分子薬理化合物における官能基が水酸基であり、アミノ基を活性基として有する低分子薬理化合物を固定化する場合には、末端水酸基を過ヨウ素酸酸化により末端アルデヒド基とし、末端アミノ基を有する低分子薬理化合物を作用させてシッフベース結合を生成し、シッフベース結合を還元して化学的に安定な炭素-窒素 ($-CH_2-NH-$) 結合として結合することができる。

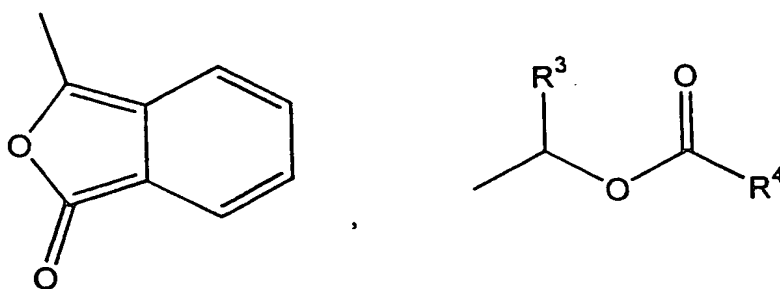
さらに本発明においては、低分子薬理化合物の種類と結合様式によっては、製

品上で薬剤が生物活性を発現する場合の立体障害やマイクロ環境不適のために使えない結合もあるので、個々の薬理化合物と個々の基体についての生物活性発現の有無を確認する必要がある。

- 本発明において、アンピシリン、セファレキシン、セフォタキシムのような側鎖にアミノ基、母核にカルボキシル基を有するペニシリンおよびセファロsporin誘導体を基体に結合する場合には、ペニシリンおよびセファロsporin骨格のカルボキシル基をそのままに維持し、側鎖のアミノ基を基体のカルボキシル基に共有結合した場合に、薬剤はその薬効を発揮することが確認されている。

- 図1 (A) では、アンピシリンの側鎖のアミノ基が基体のカルボキシル基に結合されている。この場合には母核のカルボキシル基はそのままに維持されているので、結合されたアンピシリンはその薬効を発揮する。これに対し、図1 (B) では、基体のアミノ基にアンピシリン母核のカルボキシル基を結合している。この場合には、固定化されたアンピシリンはその薬効を示さない。

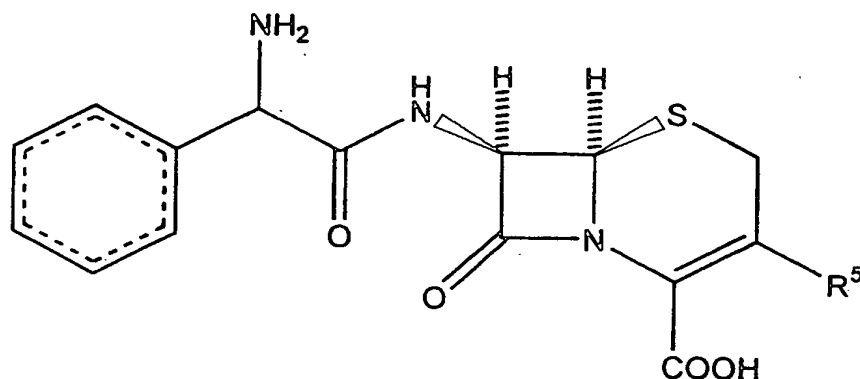
- 図6は、高分子基体に固定化されたアンピシリン類似物質を示す。図6に示す、固定化された類似物質も選択的生物活性を示す。図6で、Lは高分子基体に結合するスペーサを示す。R¹は、水素原子、若しくは、陽イオン、又は下記に示す基である。



- 式中、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、又は、6個以下の炭素原子を有する、直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を示す。但し、R³及びR⁴は、一緒になって飽和又は不飽和の5～7員環を形成してもよく、この5～7員環に更にベンゼン環が縮合していてもよい。R²は、水素原子を示す。

- R¹が陽イオンの場合は、カルボン酸塩を示す。陽イオンとして、特に制限がなく、無機陽イオン、有機陽イオンの何れでもよい。無機陽イオンとしては、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン等のアルカリ金属イオン、カルシウム等のアルカリ土類金属イオン、鉄イオン等の遷移金属イオン、錯イオンなどが挙げられる。有機陽イオンとしては、例えば、テトラアルキルアンモニウムイオン等のアンモニウムイオンが挙げられる。

下記に、セファレキシン及びその類似物質を示す。



- 式中、R⁵は、メチル基、エチル基等の6以下の炭素数を有する低級アルキル基、又は、式、 $-\text{CH}(\text{R}^6)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ で示される基である。ここで、R⁶は、水素原子又は6以下の炭素数を有する低級アルキル基である。R⁷は、6以下の炭素数を有する低級アルキル基である。

==は、単結合又は二重結合を示す。

式中の炭化水素6員環としては、ベンゼン環及びシクロヘキサン-1,4-ジエンが好ましい。

- 上記式で表される化合物としては、例えば、セファログリシン(cephaloglycin) (R⁵が、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ で表される基であり、炭化水素6員環がベンゼン環である)、セファレキシン(cephalexin) (R⁵が、メチル基であり、炭化水素6員環がベンゼン環である)、セフラディン(cephradine) (R⁵が、メチル基であり、炭化水素6員環がシクロヘキサン-1,4-ジエンである)が挙げられる。

アンピシリン類似物質及びセファレキシン類似物質を考慮すると、図7に示す、高分子基体に固定されたベータ・ラクタム系抗生物質も選択的生物活性を示すと

思われる。

図7で、1は、前記高分子基体の表面に結合している前記グラフト鎖部分を示し；

R^1 は、上記に定義された通りである。

5 Δ は、直結又はメチレン基を示す。

B は、式C (R^5) で示される基、又は、式C (R^5)₂で示される基であり、 R^5 は上記に定義された通りである。

D は、直結又はカルボニル基 ($-C(=O)-$) を示す。

$==$ は、単結合又は二重結合を示す。

10 式中の炭化水素6員環としては、ベンゼン環及びシクロヘキサン-1, 4-ジエンが好ましい。

本発明では、アミド結合 ($-NH-CO-$) を介して抗生物質部分がグラフト鎖等のスペーサに結合してもよいし、アミン結合 ($-NH-$) を介して抗生物質部分がグラフト鎖等のスペーサに結合してもよい。

15 本発明の一側面では、生物活性化合物の活性を阻害することのない部位で共有結合により強固に結合させたものである。

本発明において生物活性化合物を基体に結合する好ましい態様として、グラフト重合を行うに際しては、活性点を設けた基体に対し、以下に説明するような方法によってモノマーを用いてグラフト重合を行って基体にグラフト鎖を結合する。

20 従来のグラフト重合方法では、基体とモノマーを直接に接触させる液相グラフト重合法が一般的であった。しかし、モノマーおよび洗浄薬品が多く必要であるため、ランニングコストが高くなる欠点がある。特に多孔性の基体の場合に多く必要となる上、洗浄に要する時間の長くなる。一方、モノマーを気体状態として基体と接触させる気相グラフト重合法は、重合装置の密閉性に配慮の必要性があるが、モノマー量が非常に少なくて済み、洗浄の必要もないので時間的にもコスト的にも有利である。気相グラフト重合法において問題となる不均一重合の問題も重合装置の改良で問題がなくなっている。

25 本発明においてグラフト化する高分子基体は、有機高分子でも無機高分子でも良い。

高分子基体に設けたグラフト鎖中あるいは末端に設ける、生物活性化合物固定化用官能基としては、すでに生物活性化合物の固定化に使用する結合の種類と様式の項で記載した官能基等が挙げられる。例えば、前記グラフト化側鎖にカルボキシル基（またはアミノ基）を設けておくと、この末端基と生物活性化合物

5 のアミノ基（またはカルボキシル基）とをカルボジイミド法により結合することができる。

前記高分子基体に設けたグラフト鎖中あるいは末端にカルボキシル基またはアミノ基などの活性点を設ける具体的方法としては、例えば、

(i) アクリル酸、メタアクリル酸をグラフトモノマーあるいはグラフト共重合

10 モノマーとして用いてグラフト重合する方法（官能基はカルボキシル基）。

(ii) アミノスチレンをグラフトモノマーあるいはグラフト共重合モノマーとして用いてグラフト重合する方法（官能基はアミノ基）。

(iii) 酢酸ビニルをグラフトモノマーあるいはグラフト共重合モノマーとして用いてグラフト重合した後、酢酸ビニル単位を鹸化して生成するビニルアルコールの水酸基を利用し、末端にエポキシ基とアミノ基を有するスペーサを置換する

15 方法（官能基はアミノ基）。

などを挙げることができる。ただし、グラフト鎖中あるいは末端に活性点を設ける方法はこれらに制限されない。これらは選定される生物活性化合物に固有の化学特性により適宜最適化される。

20 なお、本発明において生物活性化合物の固定化は、生物活性化合物が環境内で自由に運動・拡散することを防ぐという目的を持つ。従って、前記球状基体に生物活性化合物を固定化した場合には、被処理物（細菌、カビなど）の処理空間（例えば被処理物を含む空気をろ過する通路に設けたろ過床等）に、前記球状基体が散逸しないように固定化することが好ましい。

25 図5（A）及び図5（B）は、本発明の生物活性高分子製品の概念図である。生物活性高分子製品は、高分子基体10と、高分子基体10の表面に結合している2以上のグラフト鎖12とを有する。グラフト鎖12の各々から、ペンダント鎖14が枝分かれしている。ペンダント鎖14は、グラフト鎖12の途中から枝分かれしてもよいし、末端から枝分かれしてもよい。そして、本発明の一側面で

は、2以上の生物活性化合物部分Bが各々のペンダント鎖14に共有結合している。生物活性化合物部分はペンダント鎖14に直接結合していてもよいし、あるいは、スパーサを介して結合してもよい。これにより、一つのグラフト鎖に2以上の生物活性化合物を担持することができ、高分子基体上の生物活性化合物の密度を増加させることができる。

グラフト鎖12としては、例えば、エチレン、プロピレン等のオレフィンと、アクリル酸等の官能基を有するモノマーとの共重合体を用いられる。そして、この共重合体のアクリル酸部分から、モノマーを重合等することにより、ペンダント鎖14を形成することができる。そして、ペンダント鎖14を形成する際に、

10 アクリル酸等の官能基を有するモノマーを用いることにより、生物活性化合物部分Bと反応するカルボキシル基又はその反応性誘導体を導入できる。

(4) 生物活性の検査

従来、薬剤の生物活性評価の場合、「薬剤が溶液中に溶解していることを前提にして、希釈法あるいは拡散法によって標的物（試験作用体）に対する薬効の強弱を測定し、その力価に基づいて薬剤の薬効の有無を評価する」という定量評価方法が採用されてきた。しかし、本発明の製品では、生物活性化合物が自由拡散できないので、薬事法によって定められている試験評価システムが適用できない。

そこで、本発明では、標的物を強制的に被験薬剤固定化高分子基体と接触させる試験条件を作り、薬効の強弱を定量評価した。即ち、本発明者らは、以下に説明する迅速抗生物質活性評価法によって製品の機能を検査した。まず、対数増殖期中期から後期に達するまで振盪培養した試験用微生物の前培養液1、2滴および供試高分子製品（膜形状製品の場合は1.0×1.0cmの切断片）を5mlの液体培地に入れ、試験用微生物の増殖に適した温度で振盪培養する。例えば、

25 試験用微生物として

Bacillus subtilis ATCC 6633、

Staphylococcus aureus FDA 209P、

Escherichia coli NIHJ

などを用いる場合には、培地としてNutrient Broth培地を用いる

ことができ、培養温度は30℃、振とう前培養時間は一昼夜を採用することができる。

試験対象となる、生物活性化合物を担持した高分子基体(1.0×1.0cm)を培養培地5mlに入れ、試験用微生物一昼夜培養液1-2滴を植菌し、分光光度計を用いて、波長600nmで吸光度を測定して、試験用微生物の増殖曲線を6-8時間にわたって求める。同時に無効対照として、供試高分子製品を添加せずと同様な操作を行い、試験用微生物の正常増殖曲線を求める。

通常、対照の試験用微生物培養液は、測定時間の6-8時間の培養で、対数増殖後期あるいは定常期に達する。この時、薬剤を結合していない高分子基体についても、平行して同様に操作を行うことにより、高分子基体に結合した薬剤の活性をより正確に評価することができる。

前記迅速性抗生物質活性評価法において、供試高分子製品が粒子形状の場合は、1.0×1.0cm²の切断片の代わりに約0.25mlの供試高分子製品を用い、同様に操作する。また、供試高分子製品が膜形状あるいは粒子形状以外の形状であっても、膜形状あるいは粒子形状の高分子製品に準じた方法で評価することができる。この時、高分子製品が培地内に分散して、試験用微生物の増殖を波長600nmにおける吸光度で追跡できない場合には、当該培養液を適当な時間間隔でサンプリングし、光学顕微鏡下で観察して、対照の試験用微生物培養液と比較することで、活性を評価することができる。

本発明に使用する試験用微生物としては、通常の抗生物質の活性評価に用いられる微生物菌株をはじめ、各種菌株保存機関が保存している標準菌株あるいは自然界から単離した微生物などを用いることができるが、例えば、

Staphylococcus aureus FDA209P、

Staphylococcus aureus Smith、

Staphylococcus aureus K2、

Bacillus subtilis ATCC6633、

Bacillus anthracis、

Mycobacterium 607、

Mycobacterium vaccae ATCC15483、

- Micrococcus luteus* ATCC9341、
Proteus vulgaris OX-19、
Klebsiella pneumoniae PCI 602、
Escherichia coli NIIIJ、
 5 *Escherichia coli* JM109、
Escherichia coli MV1190、
Pseudomonas aeruginosa、
Salmonella enteritidis、
Candida albicans 3143 および
 10 *Trichophyton mentagrophytes* 等を挙げることができる。

また、前記迅速抗生物質活性評価法においては、選択した試験用微生物についてそれぞれ、増殖に最適な培地、培養温度、前培養時間を設定するのが好ましい。

- 現状では、基体に固定化された薬剤の量を、化学的にも、生物学的にも、遊離
 15 薬剤に適用する拡散法に基づく試験法に比較し得る精度で、定量的に評価することはできない。更に、薬剤が固定されている基体について、抗生物質としての活性の定量的な評価法に関して学術的に認められる定説が存在しない。

- 従来の遊離薬剤に適用する拡散法に基づく試験法では、培地、使用ガラス器具等を滅菌するのみならず、評価対象の薬剤自体も無菌的に製造、保管されている
 20 ことを前提としているため、選定試験用微生物の増殖に対する薬剤の効果を正確に評価できる。これに対し、本発明が対象としている高分子基体の中には、121℃でオートクレーブ滅菌することができない性質のものもあるため、本発明における迅速抗生物質活性評価法は、空气中などの環境中に存在する試験用微生物以外の微生物による影響を受けても、その影響を排除あるいは無視できる条件で
 25 評価することを目的としている。

前記の迅速抗生物質活性評価法は、繊維製品衛生加工協議会が抗菌防臭加工繊維製品に認定マーク（SEKマーク）を認定する際に採用している、主として非溶出型加工薬剤で処理した製品の効力評価方法であるシェークフラスコ法（技術情報協会編：抗菌・防黴剤の使用技術と抗菌力試験・評価、244、技術情報協

会（１９９６））と類似した評価法である。シェークフラスコ法では、リン酸緩衝液を入れて１２１℃でオートクレーブ滅菌したフラスコ中に１．０×１．０ｃｍ程度に切断した供試繊維製品および供試微生物培養液を添加し、１時間振盪して菌体と供試繊維製品を接触させた後、混釈寒天平板法で生菌数を計数し、供試

5 繊維製品を添加せずに同様に操作した対照と生菌数を比較するものである。

従来の遊離薬剤に適用する拡散法に基づく試験法では、試験用微生物と薬剤の接触時間を２４時間以上維持して、微生物に対する効果を評価しているのに対して、本発明における迅速抗生物質活性評価法と前記シェークフラスコ法に共通する条件は、試験用微生物と薬剤の接触時間を短く設定していることである。この

10 条件下では、試験開始時に培養液中に試験用微生物以外の微生物が存在した場合でも、試験用微生物の添加量に比べて極めて少ない場合は、通常の試験用微生物が対数増殖期後期あるいは定常期に達する６～８時間の培養時間内で評価する限り、試験用微生物以外の微生物の影響を排除あるいは無視できると考えられるためである。

15 加えて、前記迅速抗生物質活性評価法においては、薬効無しの対照と常に比較しながら分光光度計を用いて、試験用微生物培養液の波長６００ｎｍにおける吸光度を経時的に測定し、試験用微生物の増殖過程を追跡するため、試験用微生物以外の微生物の影響を有意に排除することができ、現状では妥当な評価方法であるといえよう。

20 （５）本発明の生物活性高分子製品の利用例

本発明では、選択的生物活性を持つ生物活性化合物を高分子基体に遊離化しないように共有結合させて生物活性高分子製品としている。従って、高分子製品に結合している生物活性化合物が高分子基体から遊離しないという特性は、

（ｉ）本発明の生物活性高分子製品によって処理された被処理環境の中に遊離生

25 物活性化合物が残らないこと、

（ii）生物活性高分子製品と標的物とを直接接触させる必要があることとを意味する。

第一の利用例としては、例えば血液、体液、水、飲料、空気、食品、飼料などの流体をポンプ等を用いて強制搬送して本発明の生物活性高分子製品と短時間接

- 触させれば、処理後の流体中に遊離薬剤が残留し、好ましくない影響を与えると
いう危惧なく流体から標的物を除去できる。このような用途に対しては、例え
ば、膜、網、球状フィルター形態の本発明製品が有利に使用でき、この場合標的
物としては、例えばビールス、微生物、花粉、卵、昆虫、小動物などの生命体か
5 ら酵素、ホルモン、毒物などの非生命体まで広範な作用体が挙げられる。

本発明の生物活性高分子製品の別の利用例としては、ある程度長時間の使用を
前提とした使用形態がある。例えばシート状、ペイント状あるいは繊維状に加工
された本発明の高分子製品を衣料、カーテン、シーツ、塗装物、外皮膜、衛生用
品などとして利用できる。

- 10 このように、本発明の選択的生物活性を持つ生物活性化合物を結合した高分子
製品は、様々な利用が可能であり、その利用例はここに示したものに限定される
ものではない。

- 本発明の具体的な用途は、医療や農水産製造の分野に限定されず、もっと広く
日常生活、飼育、栽培や水環境（水質保全、微生物の異常発生防止等を含む）等
15 に係わる環境の保全にも及ぶ。

実施例

以下に本発明の高分子製品の実施例を示す。ただし、本発明は以下の実施例に
よって制限されるものではない。

実施例 1 アンピシリンを固定化したカルボン酸型グラフト繊維

- 20 ポリプロピレンよりなる目付 50 g/m²、厚み 0.4 mm の不織布（三井石油
化学工業（株）製、商品名シンテックス PS-110）に電子線（2 MeV、1 mA）
を窒素雰囲気中で 200 kGy 照射した。その後、この繊維をアクリル酸／メタノ
ール＝1／9 のモノマー液に浸し、40℃で 4 時間反応させた結果、アクリル酸
のグラフト率 78.5% の繊維ができた（以下これを「カルボン酸型グラフト繊
25 維」という）。本カルボン酸型グラフト繊維のイオン交換容量は 6 meq/g であ
った。尚グラフト率は次式によって計算した。

$$\text{グラフト率} = \left\{ \frac{(\text{グラフト後基材重量} - \text{グラフト前基材重量})}{\text{グラフト前基材重量}} \right\} \times 100 (\%)$$

アンピシリン・ナトリウム塩（分子量 349.42） 51.3 mg（アンピシリン遊離塩基換算で 48.2 mg 相当）、1.0 × 1.0 cm の正方形に切断したカルボン酸型グラフト繊維 40 枚（総重量 513 mg）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（水溶性カルボジイミド）塩酸塩 252.4 mg を 250 ml 三角フラスコ中の pH 4.4 の M/100 リン酸カリウム緩衝液 50 ml に加え、5℃ で 20 時間振とう（回転半径 12 cm；回転数 80 回/分）して、アンピシリンをカルボン酸型グラフト繊維上に固定化した。

対照として水溶性カルボジイミドを含まない結合反応（前記カルボン酸型グラフト繊維 496 mg、アンピシリン・塩酸塩 51.3 mg を 50 ml の pH 4.4 の M/100 リン酸カリウム緩衝液に加えたもの）を同一条件で実施した。

反応終了後、繊維を取り出し、100 ml の純水で二回洗浄した。さらに 100 ml の純水の中、室温で 3 時間振とう洗浄した。洗浄を済ませたアンピシリン固定化標品および対照標品は、カビなどの雑菌汚染を防止するために、洗浄後直ちに純エタノール中に浸し、冷蔵庫中で保存した。

これらのアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維と対照カルボン酸型グラフト繊維のイオウ（S）および窒素（N）の元素分析値は次の通りであった：

20	アンピシリン固定化標品	S 0.131%、N 1.19%
	対照カルボン酸型グラフト繊維標品	S 0.0007%、N 0.02%

S はアンピシリンに由来するので、上記の S 元素分析値からこの固定化実験では総量 7.41 mg のアンピシリンが 513 mg のカルボン酸型グラフト繊維に固定化されたと計算される。従って一枚のアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維には 185 μg/枚のアンピシリンが固定化されていることになる。S の元素分析値に対して N の元素分析値が著しく高いが、従来の知見からアンピシリンの固定化に使われないままカルボジイミド活性化状態に維持されているカルボキシル基が多量共存しているものと見なした。

アンピシリンのカルボン酸型グラフト繊維との結合位置および結合様式を、図

1 (A) に示す。他方、アンピシリンのカルボキシル基をアミノ型グラフト繊維のアミノ基に結合したもの (図 1 (B)) は、アンピシリン特有の生物活性を発揮できなかった。

- 前記迅速抗生物質活性評価法により調べた *Staphylococcus aureus* FDA209P に
- 5 対するこれらのアンピシリン固定化標品と対照標品の抗菌活性試験結果を図 2 に示す。図 2 から明らかなように、カルボジイミド存在下でアンピシリンを固定化した標品は明らかな抗菌活性を示しているが、カルボジイミド不在下で同様の処理をした標品は全く抗菌活性を示さず、ここで使用した固定化・後処理条件では基体に対するアンピシリンの非特異的吸着が起こらなかったことを証明している。
- 10 さらに同じような試験・評価条件下で *Bacillus subtilis* ATCC6633、*Bacillus anthracis*、*Staphylococcus aureus* K2、*Staphylococcus aureus* Smith、*Micrococcus luteus* ATCC9341 等に対しても、このアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維は抗菌活性を示した。しかし、*Escherichia coli* NIHJ、*Proteus vulgaris* OX-19、*Klebsiella pneumoniae* PCI602、*Candida albicans* 3143、
- 15 *Aspergillus niger* 等の試験菌に対してはアンピシリン固定化標品も無効であった。即ち、本発明のアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維は アンピシリン固有の選択的生物活性を発揮しているといえる。

表 1

アンピシリンの抗菌スペクトラム

菌種	最終阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	0.015
<i>Bacillus anthracis</i>	0.031
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.0

- このアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維標品は、洗浄液の TOC (全有機物濃度) がブランク値と等しい約 $20 \mu\text{g}/\text{l}$ になるまで高度脱イオン
- 20 水で徹底洗浄しても、徹底洗浄前と同等の抗菌活性を保持しており、さらに 8

0℃、10分間の加熱処理にかけても、*Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗菌活性を保持し続けていた。

図3はアンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維標品固定化物表面積と抗菌活性の相関関係を *Staphylococcus aureus* FDA209P を使って調べた結果である。

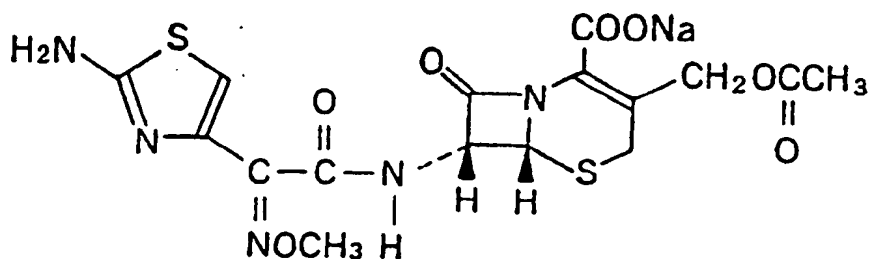
- 5 図3から明らかなように、アンピシリン固定化カルボン酸型グラフト繊維標品の表面積（即ち一枚の被験シート上のアンピシリンの絶対量）は抗菌活性と正の相関関係を持っていた。

これらの標品について、常法に従い pH 8.5 の 1 M グリシンおよびエタノールアミンによる室温、3 時間処理を行ない、活性化状態の未反応カルボキシル基を不活化しても、抗菌活性は処理前後で変化しなかった。

実施例 2 セファレキシムあるいはセフトキシムを固定化したカルボン酸型グラフト繊維

実施例 1 の反応混合物組成中のアンピシリン・ナトリウム塩を当量のセファレキシシンまたはセフォタキシムで置き換え、同じ条件でカルボン酸型グラフト繊維に固定化し、前記抗生物質活性迅速評価法を用いて抗菌活性試験したところ、セファレキシシン固定化カルボン酸グラフト繊維もセフォタキシム固定化カルボン酸型グラフト繊維も *Staphylococcus aureus* FDA209P に明白な抗菌活性を示した。

セフトキシム・ナトリウム塩の構造式を下記に示す。



実施例3 アンピシリン固定化したカルボン酸型アガロース・ビーズ

- 20 アガロースを基材とし、官能基としてカルボキシル基を持つビーズ状変性天然高分子基体（市販名： ECH-Sepharose 4B） 0.5 ml を室温で純水に懸濁、洗浄

- した後、pH 4.5 の M/100 リン酸カリウム緩衝液 5 ml に懸濁し、アンピシリン・ナトリウム塩 5 mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩 25 mg を加え、5℃ で 6 時間温和に攪拌した。固定化反応終了後、純水で十分洗浄したアンピシリン固定化 ECH-Sepharose 4B 0.1 ml 用い、前記抗生物質活性迅速評価法で
- 5 Staphylococcus aureus FDA209P に対する抗菌活性を調べたところ、明白な抗菌活性が確認された。

実施例 4 アンピシリン固定化したカルボン酸型合成樹脂ビーズ

- ビーズ形状の多孔性カルボン酸型合成樹脂を高分子基体（市販名：Daiaion WK10）に用いた。この高分子基体 0.5 ml を室温で純水に懸濁し、洗浄した後、
- 10 pH 4.5 の M/100 リン酸カリウム緩衝液 5 ml に懸濁し、アンピシリン・ナトリウム塩 5 mg、水溶性カルボジイミド塩酸塩 25 mg を加え、5℃ で 24 時間攪拌した。固定化反応終了後、純水で十分に洗浄したアンピシリン固定化 Daiaion WK10 0.1 ml を用い、前記抗生物質活性迅速評価法で Staphylococcus aureus FDA209P に対する抗菌活性を調べ、抗菌活性の発現を確認した。

15 実施例 5 アンピシリンを固定化したオキシラン・アクリル酸ビーズ

- メタクリルアミドよりなる主要構造を持ち、側鎖の末端にエポキシ基を含有し、かつ、ビーズ形状を有する高分子基体（市販名：オイバーギット）0.5 g を室温で純水に懸濁、洗浄した後、pH 8.5 のリン酸ナトリウム・カリウム緩衝液 30 ml に懸濁し、アンピシリン・ナトリウム塩 100 mg を加え、25℃ で 24
- 20 時間攪拌した。この反応により、アンピシリン・ナトリウム塩の第 1 級アミノ基（ $-NH_2$ ）が、高分子基体の側鎖の末端のエポキシ基と反応して、第 2 級アミノ基（ $X-NH-CH_2-CH(OH)-L$ ）を形成する。ここで、式中、X は、アンピシリン部分を示し、L は高分子基体の側鎖部分を示す。このようにして、生物活性化合物部分たるアンピシリン部分が、アミノ結合を介して高分子基体に
- 25 結合する。

反応終了後、ビーズ製品製造業者の指示に従い、8 g グリシン/100 ml 0.5 M リン酸緩衝液（pH 8）で未反応のエポキシ基を失活させた。アンピシリン固定化オイバーギット 0.05 g を取り、純水洗浄後、前記抗生物質活性迅速評価法で Staphylococcus aureus FDA209P に対する抗菌活性を調べ、抗菌活性の

発現を確認した。

実施例 6 アンピシリンまたはセファレキシンを固定化したカルボン酸型セルロース・ビーズ

- セルロースを基材とし、官能基としてカルボキシル基を持つビーズ状変性天然
- 5 高分子（市販名：CMセルロファイン C-200） 5 ml ずつを室温で純水に懸濁、洗淨した後、pH 4.5 の M/100 リン酸緩衝液 20 ml ずつと混合し、室温で30分間、振とうした。それぞれに対し250 mg の水溶性カルボジイミド塩酸塩を加えて、室温で30分間攪拌後、アンピシリン・ナトリウム塩またはセファレキシン10 mg を加え、室温で5時間固定化处理した。常法により十分に純
- 10 水洗淨した後、前記迅速抗生物質活性評価法で *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗菌活性を調べたところ、これらのベータ・ラクタム固定化カルボン酸型セルロース・ビーズは *Staphylococcus aureus* FDA209P に強い抗菌活性を示した。

- 実施例 7 1,1-カルボニルビス-1H-（カルボジイミド）イミダゾール（非
- 15 水溶性カルボジイミド）を用いてアンピシリンとセファレキシンを固定化したカルボン酸型グラフト繊維

- 実施例 1 で使用したカルボン酸型グラフト繊維切断片（1.0 × 1.0 cm） 10 枚ずつを pH 4.5 の M/10 リン酸緩衝液に浸した後、脱水乾燥させた。これら切断片を無水ジメチルスルフォキサイド 5 ml に入れ、アンピシリン・ナトリウム塩またはセファレキシン 10 mg を加え、無水状態、5℃で一晩固定化させた。固定化反応後、ベータ・ラクタム固定化カルボン酸型繊維切断片をジメチルスルフォキサイドで十分に洗淨し、実施例 1 と同様に前記迅速抗生物質活性
- 20 評価法で *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗菌活性を調べ、抗菌活性の発現を確認した。

- 25 実施例 8 カルボジイミド活性化済みの基体を用いてアンピシリンを固定化した調製物

予めカルボジイミドで活性化されている市販基体製品二種 [REACTI-GEL (6X) および REACTI-GEL (HW-65F) ; PIERCE 社製品] を用い、アンピシリンの固定化反応を行った。

- 上記基体の5mlずつをそれぞれガラス・フィルター上で500mlの純水で洗淨した後、M/10 硼酸緩衝液 (pH 9.0) 25mlに懸濁し、アンピシリン・ナトリウム塩 10mgを加え、室温で一夜振とうして、アンピシリンを基体上に固定化させた。反応終了後、アンピシリン固定化基体を濾別・水洗し、
- 5 さらにM/10 トリス緩衝液 (pH 8.0) 25ml中で15分間振とうして、基体に未反応のまま残っている活性化カルボキシル基を失活させた。基体の無効空間に残ったり、非特異的に吸着しているかもしれないアンピシリンを徹底的に除くために、先ず十分量の純水と M/100 磷酸緩衝液 (pH 6.8) で洗淨し、駄目押しとして0℃で5分保持後急激に100℃として5分間保持し、
- 10 再び急激に0℃に戻すというヒート・ショックを3回繰り返した。

- これらの徹底洗淨アンピシリン固定化調製物について、前記迅速抗生物質活性評価法で *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗菌活性を調べたところ、REACT I-GEL (HW-65F) に固定化したアンピシリンだけが抗菌活性を発現し、REACT I-GEL (X6) に固定化した標品は無視できる程の抗菌活性しか示さなかった。
- 15

実施例9 ベナノマイシン Aを固定化したアミノ型グラフト繊維

- 実施例1と同じポリプロピレン不織布に実施例1と同様の電子線照射を行った後、メタクリル酸グリシジン/メタノール=3/7のモノマー液に浸し、45℃、3.5時間反応させた結果、メタクリル酸のグラフト率 163%の繊維が得られた。この繊維を50%エチレンジアミン水溶液に50℃で3時間浸し、アミノ型グラフト繊維とした。
- 20

- ベナノマイシン A 5mgをジメチルスルフォキサイド 0.4mlに溶かし、上記の水溶性カルボジイミド塩酸塩 21.5mgとn-プロパノール 0.5mlを加えて混合した後、アミノ型グラフト繊維の方形切断片 (1.0 x 1.0 cm)
- 25 m) 5枚に万遍なく染み込ませ、室温で一夜固定化处理した。

反応終了後、洗淨液が無色になるまでベナノマイシン A固定化アミノ型グラフト繊維切断片をn-プロパノールで繰り返し洗淨し、ベナノマイシン A固定化アミノ型グラフト繊維標品とした。Candida albicans 3143を試験菌とした抗生物質活性迅速評価法を使い、炭酸カルシウム 1mg/mlの

共存下および不在下で調べたベナノマイシン A 固定化アミノ型グラフト繊維の抗酵母活性を図 4 に示す。固定化されたベナノマイシン A の抗酵母活性は、遊離ベナノマイシン A の場合と同様に、カルシウム・イオンの共存下でだけ観察された。

- 5 また、固定化されたベナノマイシン A の抗酵母活性は、遊離ベナノマイシン A の場合と同様に、マンナン及び D-マンノースが共存する場合には阻害された。特に、D-マンノースが共存する場合には著しく阻害された。

実施例 10 ストレプトマイシン、ミノサイクリン、クロラムフェニコールあるいはマクロライド（エリスロマイシン、ロイコマイシン、オレアンドマイシン）

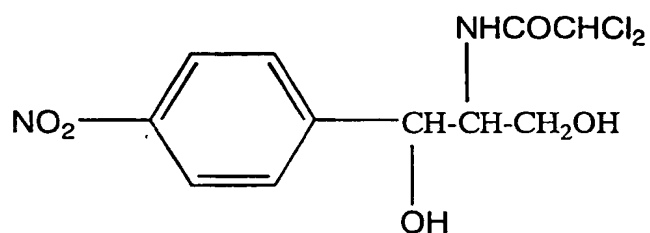
- 10 を固定化したカルボン酸型グラフト繊維

実施例 1 の反応組成の中のアンピシリンを同重量のストレプトマイシン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシンまたはオレアンドマイシンで置き換え、同様に固定化处理し、十分に洗浄後、実施例 1 と同様に *Staphylococcus aureus* FDA209P に対する抗菌活性を
15 調べ、抗菌活性の発現を確認した。固定化抗生物質の結合位置については未確認である。

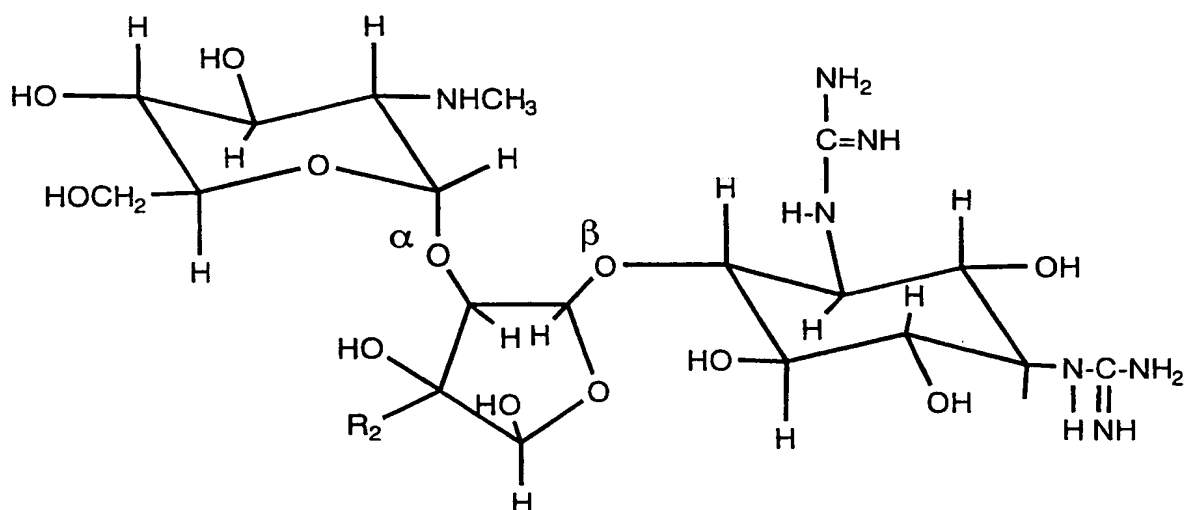
実施例 9 及び 10 に用いた抗生物質の構造式を下記に示す。

1. Chloramphenicol
2. Streptomycin
3. Erythromycin
4. Minocyclin
5. Benanomicin

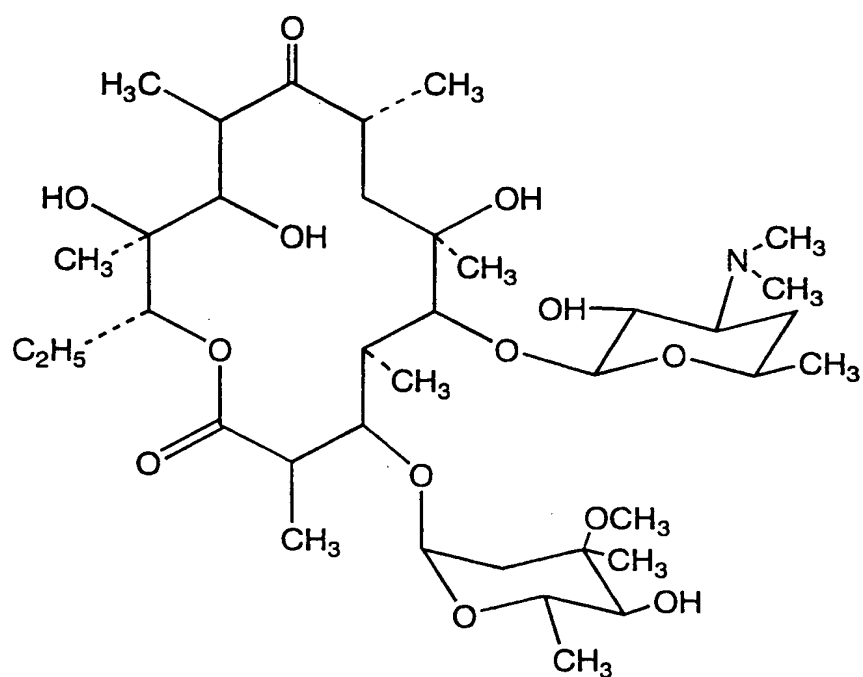
1.



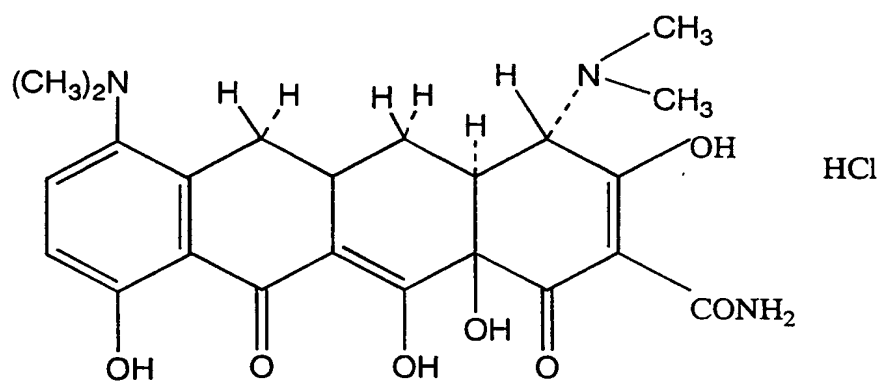
2.



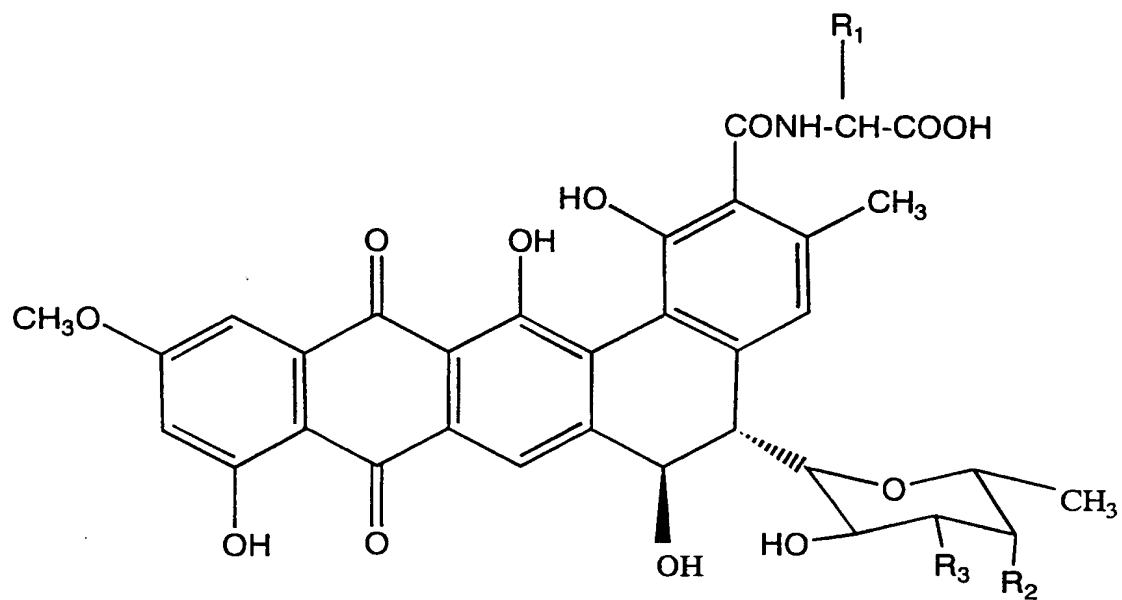
3.



4.



5.



- 本発明の方法により得られる高分子製品は、薬剤を環境内に遊離することなく、標的物に直接接触して生物活性を発揮できるので、標的以外の作用体に悪影響を与えたり、薬剤の残留による環境汚染を誘発することがなく、薬剤使用の結果を享受すべき人間、動植物、自然環境に対する残留悪影響の少ない治療・処理方法を提供することができる。
- 5

前記高分子基体としてグラフト化した高分子を用いるときには、グラフト鎖をスペーサとして利用して、生物活性化合物をグラフト鎖一本当たり 1 個又は 2 個以上結合できるので、高い効果を発揮できる製品が得られる。

請求の範囲

1. 高分子基体と；

低分子量を有し、前記高分子基体に共有結合していて、かつ、選択的生物活性
5 を発揮する生物活性化合物部分と；

を有する生物活性高分子製品であって、

前記高分子基体に共有結合しているままで、前記生物活性化合物部分が選択的
生物活性を発揮する生物活性高分子製品。

2. 前記高分子基体が、有機または無機高分子よりなる請求項 1 に記載の生物活
10 性高分子製品。

3. 前記高分子基体の表面にグラフト鎖が結合していて、前記生物活性化合物部
分が前記グラフト鎖に化学的に結合している請求項 1 又は 2 に記載の生物活性高
分子製品。

4. 前記生物活性化合物部分が前記グラフト鎖にアミド結合又はアミン結合を介
15 して化学的に結合している請求項 3 に記載の生物活性高分子製品。

5. 前記生物活性化合物部分が化学療法剤である請求項 1 ないし請求項 4 のい
ずれか 1 項に記載の生物活性高分子製品。

6. 前記化学療法剤が 抗生物質である請求項 6 に記載の生物活性高分子製品。

7. 前記抗生物質がベータ・ラクタム系抗生物質群から選ばれた少なくとも 1 の
20 抗生物質である請求項 6 に記載の生物活性高分子製品。

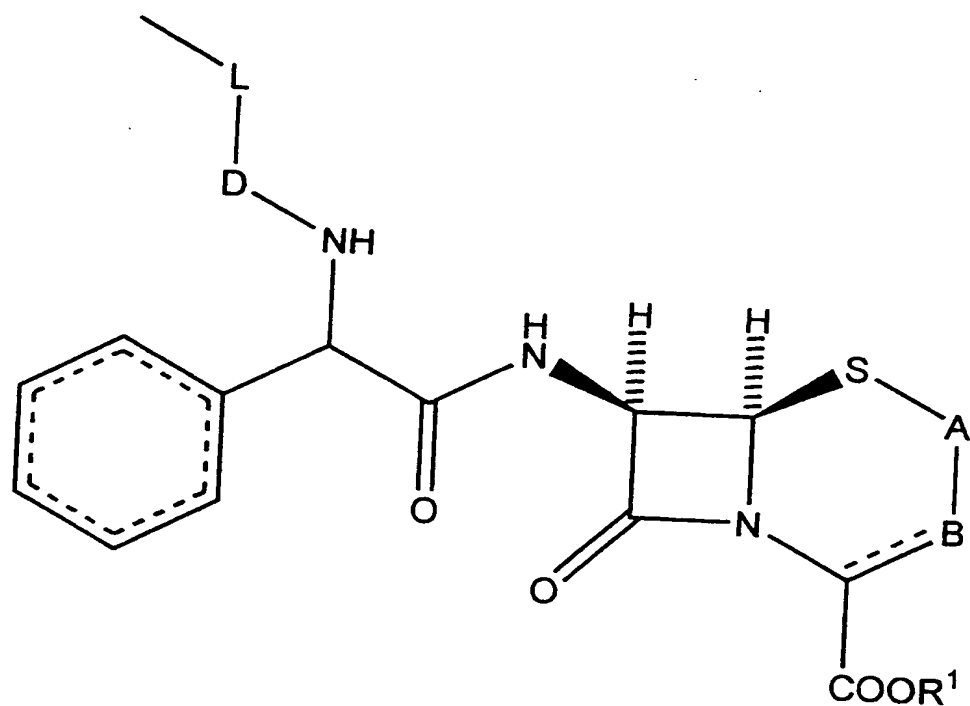
8. 前記抗生物質がベンゾナフタセンキノン系抗生物質群から選ばれた少なく
とも 1 の抗生物質である請求項 6 に記載の生物活性高分子製品。

9. 前記抗生物質が、テトラサイクリン系抗生物質、クロラムフェニコール系抗
生物質、マクロライド系抗生物質及びアミノ配糖体系抗生物質の群から選ばれた
25 少なくとも 1 の抗生物質である請求項 6 に記載の生物活性高分子製品。

10. 前記生物活性化合物部分が 5000 以下の分子量を有する上記請求項の何
れかに記載の生物活性高分子製品。

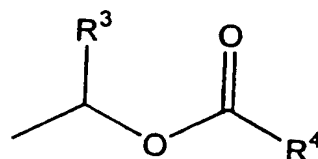
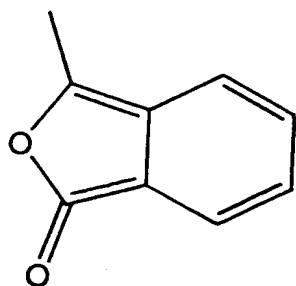
11. 前記生物活性化合物部分が 2000 以下の分子量を有する上記請求項の何
れかに記載の生物活性高分子製品。

- 1 2. 高分子基体と；
前記高分子基体の表面に結合している2以上のグラフト鎖と；
前記グラフト鎖の各々から枝分かれしているペンダント鎖と；
前記ペンダント鎖の各々に化学的に結合していて、かつ、選択的に生物活性を
5 発揮する、2以上の生物活性化合物部分と；
を有する生物活性高分子製品。
- 1 3. 前記生物活性化合物部分がアミド結合又はアミン結合を介して前記ペンダ
ント鎖に結合している請求項1 2に記載の生物活性高分子製品。
- 1 4. 合成有機高分子材料からなる高分子基体と；
- 10 前記高分子基体の表面に結合しているグラフト鎖と；
前記グラフト鎖に化学的に結合している抗生物質部分と；
を有する生物活性高分子製品を製造する方法であって、
グラフト化のための活性点を付与するために、合成有機高分子材料からなる高
分子基体に電子線を照射する工程と；
- 15 前記高分子基体の表面に結合する2以上のグラフト鎖を形成するために、モノ
マーを前記高分子基体に曝露する工程と；
前記グラフト鎖に化学的に結合している抗生物質部分を形成するために、抗生
物質を前記グラフト鎖を有する前記高分子基体に反応させる工程と；
を有する方法。
- 20 1 5. 前記抗生物質が第1官能基を有し、前記グラフト鎖が第2官能基を有し、
ここで、第1官能基は、第2官能基と反応してアミド基を形成することができ、
前記反応工程が、縮合剤の存在下で行われる請求項1 4に記載の方法。
- 1 6. 気相状態の前記モノマーを前記高分子基体に曝露する請求項1 4に記載の
方法。
- 25 1 7. 高分子基体と；
前記高分子基体の表面に結合している2以上のグラフト鎖と；
前記グラフト鎖にアミド結合又はアミノ結合を介して結合している、下記式に
より示される抗生物質部分とを有する生物活性高分子製品。



(式中、Lは、前記高分子基体の表面に結合している前記グラフト鎖部分を示し；

R¹は、水素原子、若しくは、陽イオン、又は、下記式で示される基であり、



(式中、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、又は、6個以下の炭素原子を有する、直鎖若しくは分枝状の低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基を示す。但し、 R^3 及び R^4 は、一緒になって飽和又は不飽和の5～7員環を形成してもよく、この5～7員環に更にベンゼン環が縮合していてもよい。)

5 Aは、直結又はメチレン基を示し；

Bは、式 $C(R^5)$ で示される基、又は、式 $C(R^5)_2$ で示される基であり、 R^5 は、6以下の炭素数を有する低級アルキル基、又は、式、 $-CH(R^6)O-C(=O)R^7$ で示される基であり、

ここで、 R^6 は、水素原子又は6以下の炭素数を有する低級アルキル基であり；

10 R^7 は、6以下の炭素数を有する低級アルキル基であり；

Dは、直結又はカルボニル基を示し；

==は、単結合又は二重結合を示す。)

18. 前記抗生物質部分がペンダント鎖を介してグラフト鎖に結合している請求項17に記載の生物活性高分子製品。

15 19. 式中の炭化水素6員環がベンゼン環であり、 R^5 がメチル基である請求項17に記載の生物活性高分子製品。

20. Dが、カルボニル基である請求項17に記載の生物活性高分子製品。

21. Aが直結である請求項17に記載の生物活性高分子製品。

22. Aがメチレン基である請求項17に記載の生物活性高分子製品。

補正書の請求の範囲

[1998年2月6日(06.02.98)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲3-6, 10, 11及び16は補正された；出願当初の請求の範囲12-15及び17-22は取り下げられた；新しい請求の範囲23-29が加えられた；他の請求の範囲は変更なし。(3頁)]

1. 高分子基体と；

低分子量を有し、前記高分子基体に共有結合していて、かつ、選択的生物活性

5 発揮する生物活性化合物部分と；

を有する生物活性高分子製品であって、

前記高分子基体に共有結合しているままで、前記生物活性化合物部分が選択的生物活性を発揮する生物活性高分子製品。

10 2. 前記高分子基体が、有機または無機高分子よりなる請求項1に記載の生物活性高分子製品。

3. (補正後) 前記高分子基体の表面にグラフト鎖が結合していて、前記生物活性化合物部分が前記グラフト鎖に共有結合している請求項2に記載の生物活性高分子製品。

15 4. (補正後) 前記生物活性化合物部分が前記グラフト鎖に式-NH-C(O)-で示される結合又は式-NH-で示される結合を介して結合している請求項3に記載の生物活性高分子製品。

5. (変更後) 前記生物活性化合物部分が化学療法剤である請求項1ないし請求項3のいずれか1項に記載の生物活性高分子製品。

20 6. (補正後) 前記化学療法剤が抗生物質である請求項5に記載の生物活性高分子製品。

7. 前記抗生物質がベータ・ラクタム系抗生物質群から選ばれた少なくとも1の抗生物質である請求項6に記載の生物活性高分子製品。

8. 前記抗生物質がベンゾナフタセンキノン系抗生物質群から選ばれた少なくとも1の抗生物質である請求項6に記載の生物活性高分子製品。

25 9. 前記抗生物質が、テトラサイクリン系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、マクロライド系抗生物質及びアミノ配糖体系抗生物質の群から選ばれた少なくとも1の抗生物質である請求項6に記載の生物活性高分子製品。

10. (変更後) 前記生物活性化合物部分が5000以下の分子量を有する請求項1に記載の生物活性高分子製品。

11. (変更後) 前記生物活性化合物部分が2000以下の分子量を有する請求項10に記載の生物活性高分子製品。

- 1 2. (削除)
- 1 3. (削除)
- 1 4. (削除)
- 1 5. (削除)
- 5 1 6. (補正後) グラフト鎖を形成するモノマーを気相状態で前記高分子基体に曝露する請求項 2 9 に記載の方法。
- 1 7. (削除)
- 1 8. (削除)
- 1 9. (削除)
- 10 2 0. (削除)
- 2 1. (削除)
- 2 2. (削除)
- 2 3. (追加) 前記生物活性化合物部分は、側鎖を介して前記高分子基体に共有結合している請求項 2 に記載の生物活性高分子製品。
- 15 2 4. (追加) 前記生物活性化合物部分が前記側鎖に式 —NH—C(O)— で示される結合又は式 —NH— で示される結合を介して結合している請求項 2 3 に記載の生物活性高分子製品。
- 2 5. (追加) 前記生物活性化合物部分は、ペンダント鎖を介して前記グラフト鎖に共有結合している請求項 3 に記載の生物活性高分子製品。
- 20 2 6. (追加) 前記生物活性化合物部分が前記ペンダント鎖に式 —NH—C(O)— で示される結合又は式 —NH— で示される結合を介して結合している請求項 2 5 に記載の生物活性高分子製品。
- 2 7. (追加) 前記生物活性化合物部分は前記高分子基体に共有結合している請求項 2 に記載の生物活性高分子製品。
- 25 2 8. (追加) 前記生物活性化合物部分が式 —NH—C(O)— で示される結合又は式 —NH— で示される結合を介して結合している請求項 2 7 に記載の生物活性高分子製品。
- 2 9. (追加) 請求項 3 に記載の生物活性高分子製品の製造方法であって、グラフト化の活性点を付与するために高分子基体に放射線を照射する工程を含む方法。

図 1 (A)

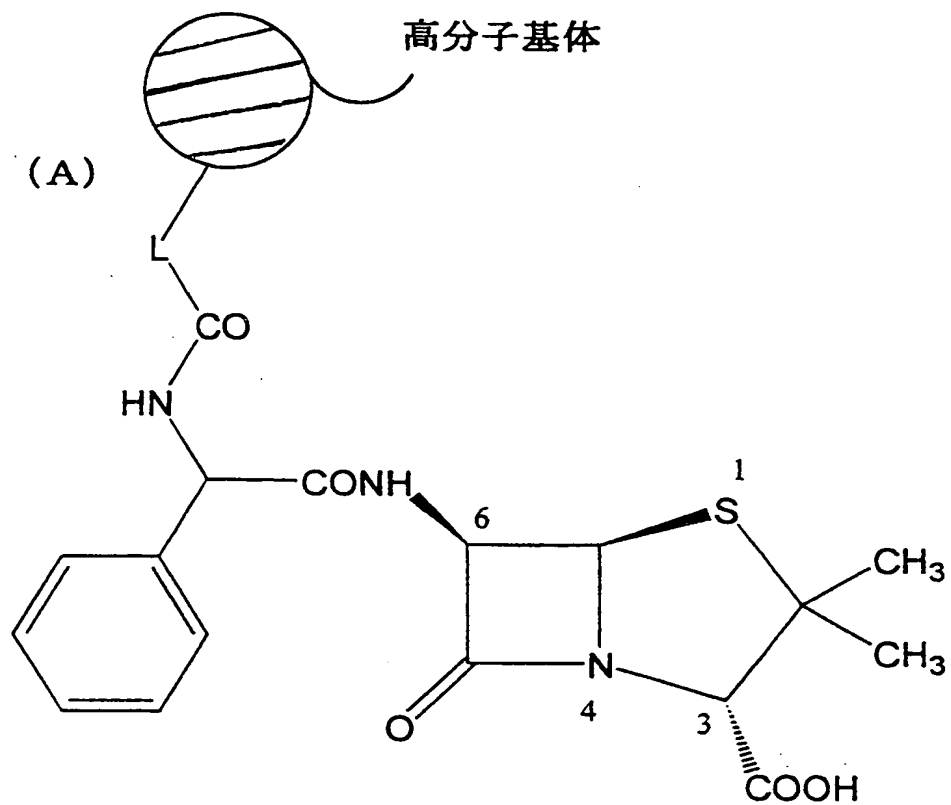


図 1 (B)

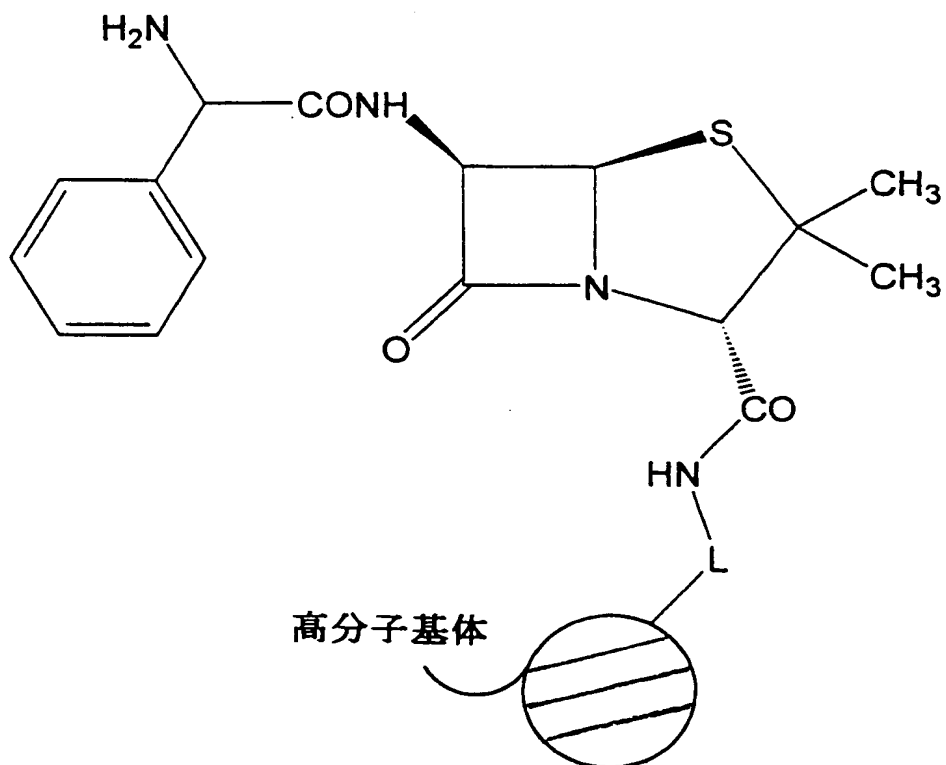




図 2

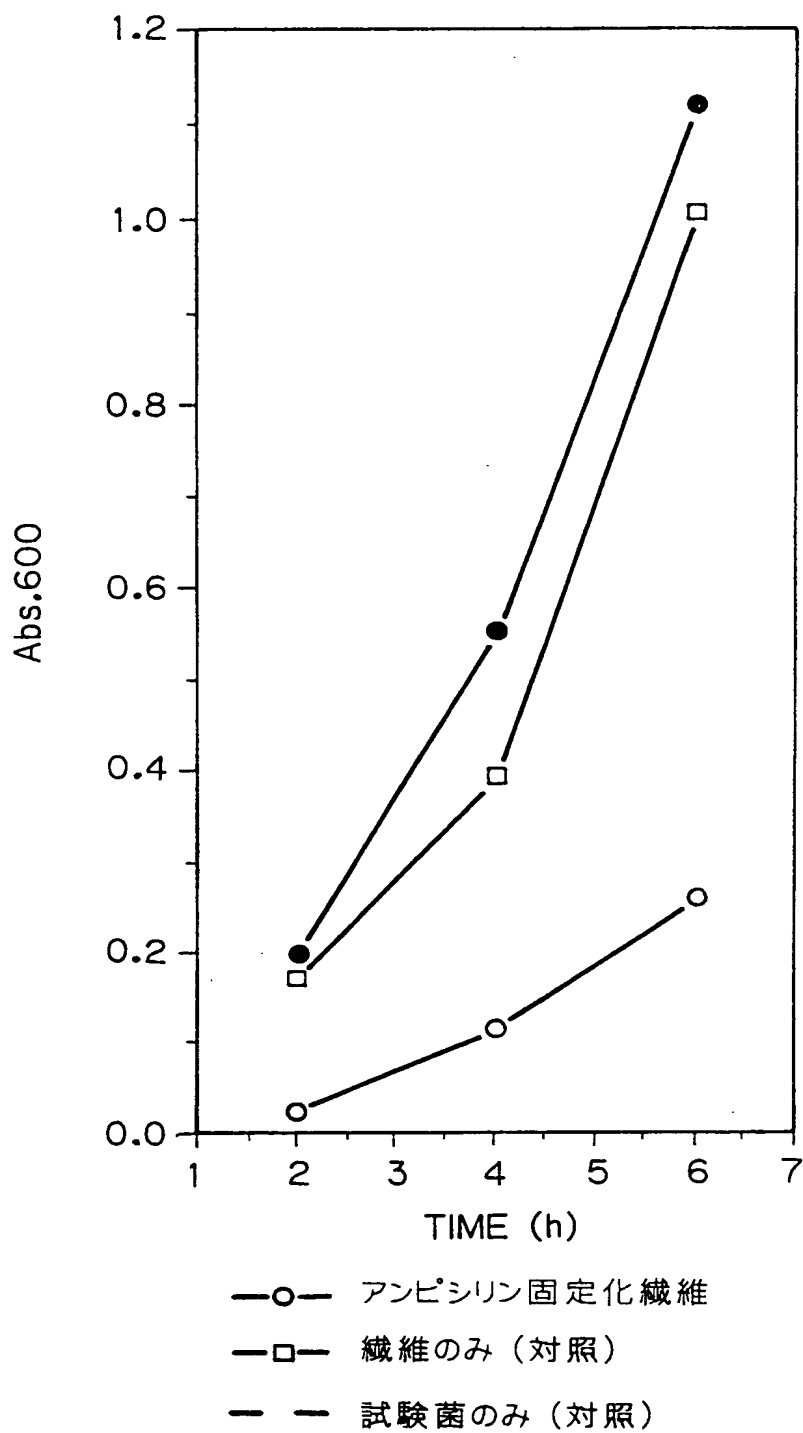


図 3

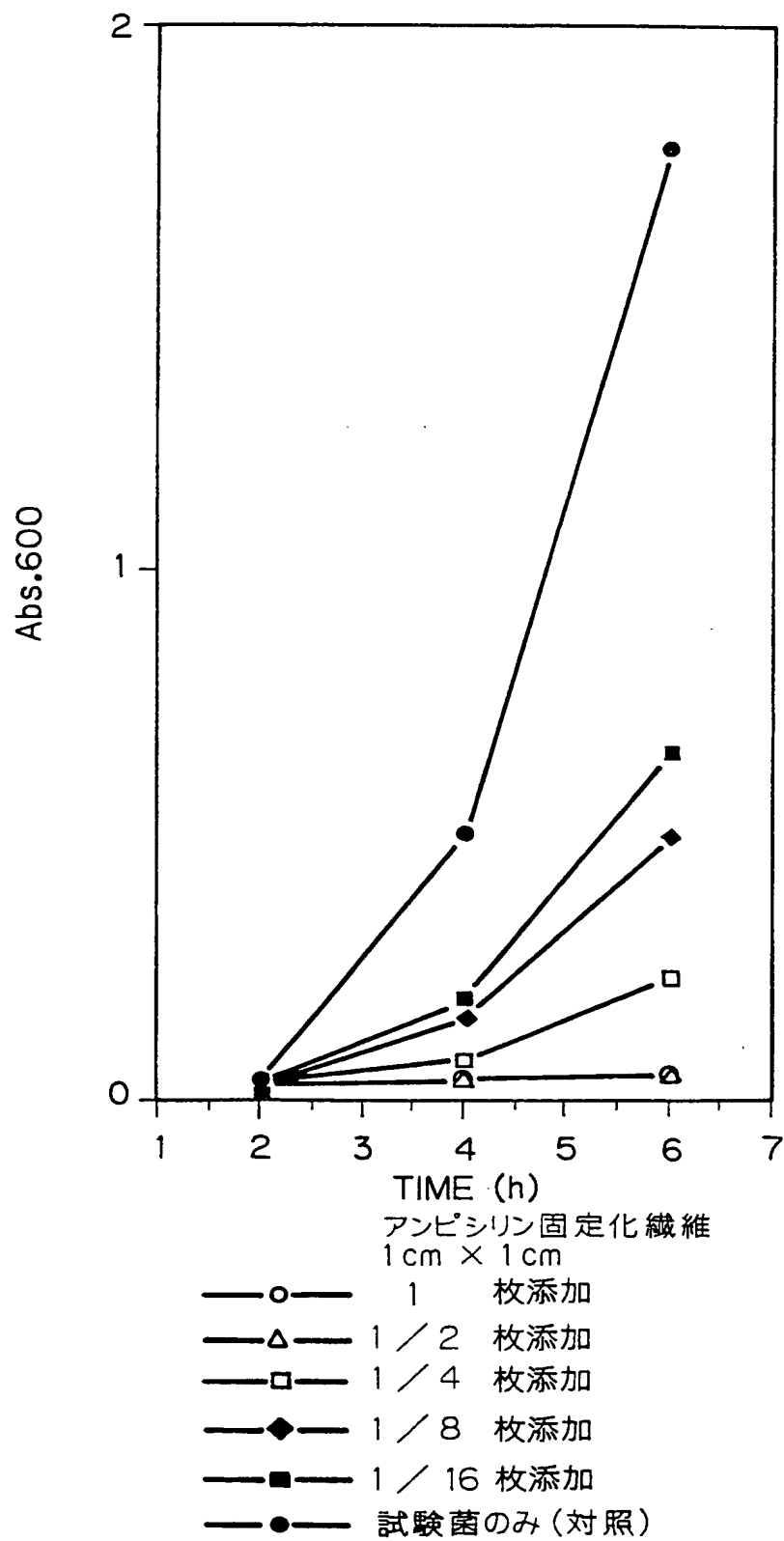


図 4

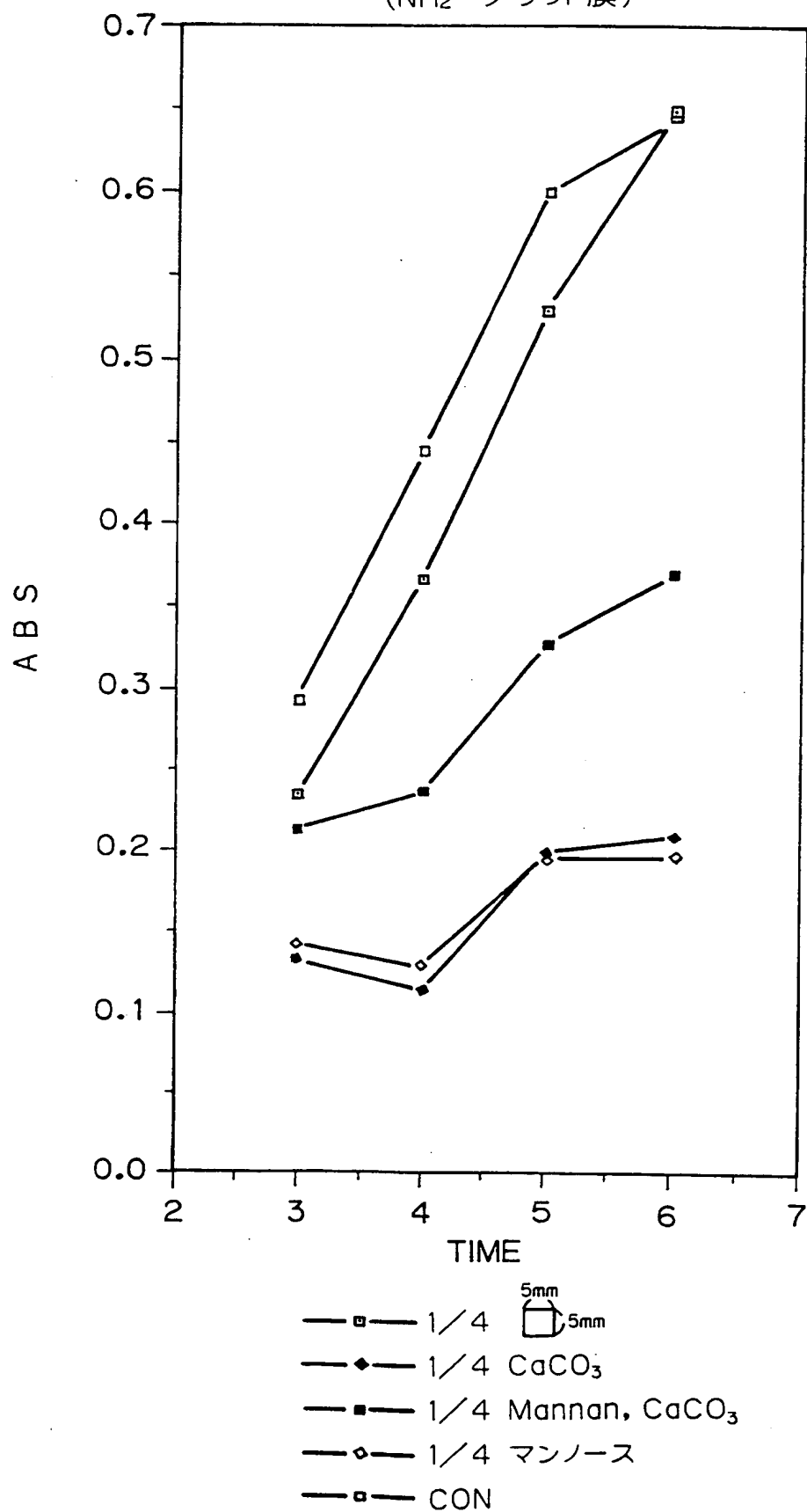
4/7
DATA FROM '96-1-26'(NH₂-グラフト膜)



図 5 (B)

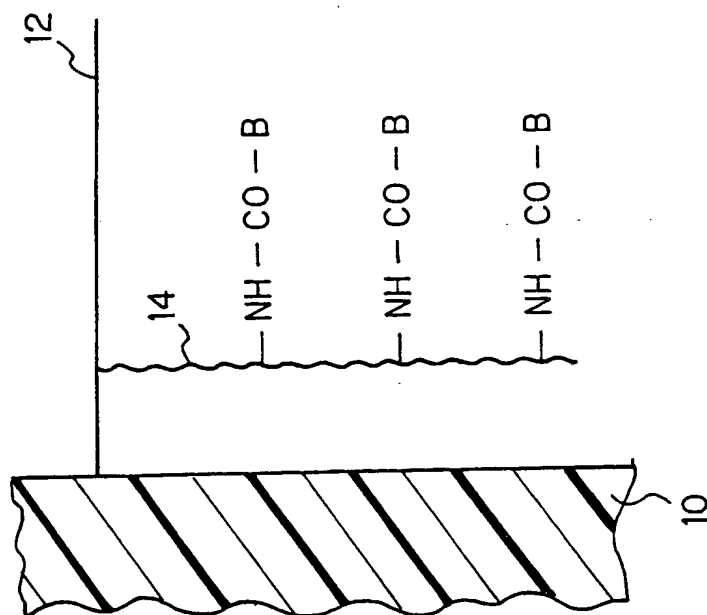


図 5 (A)

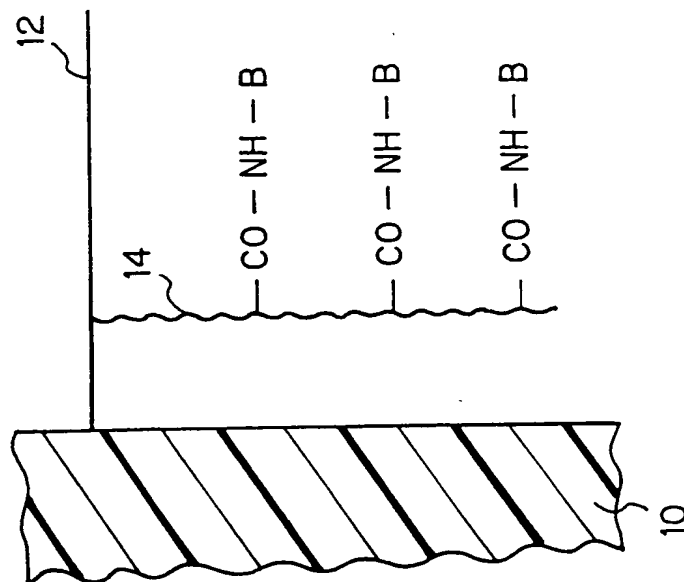




図 6

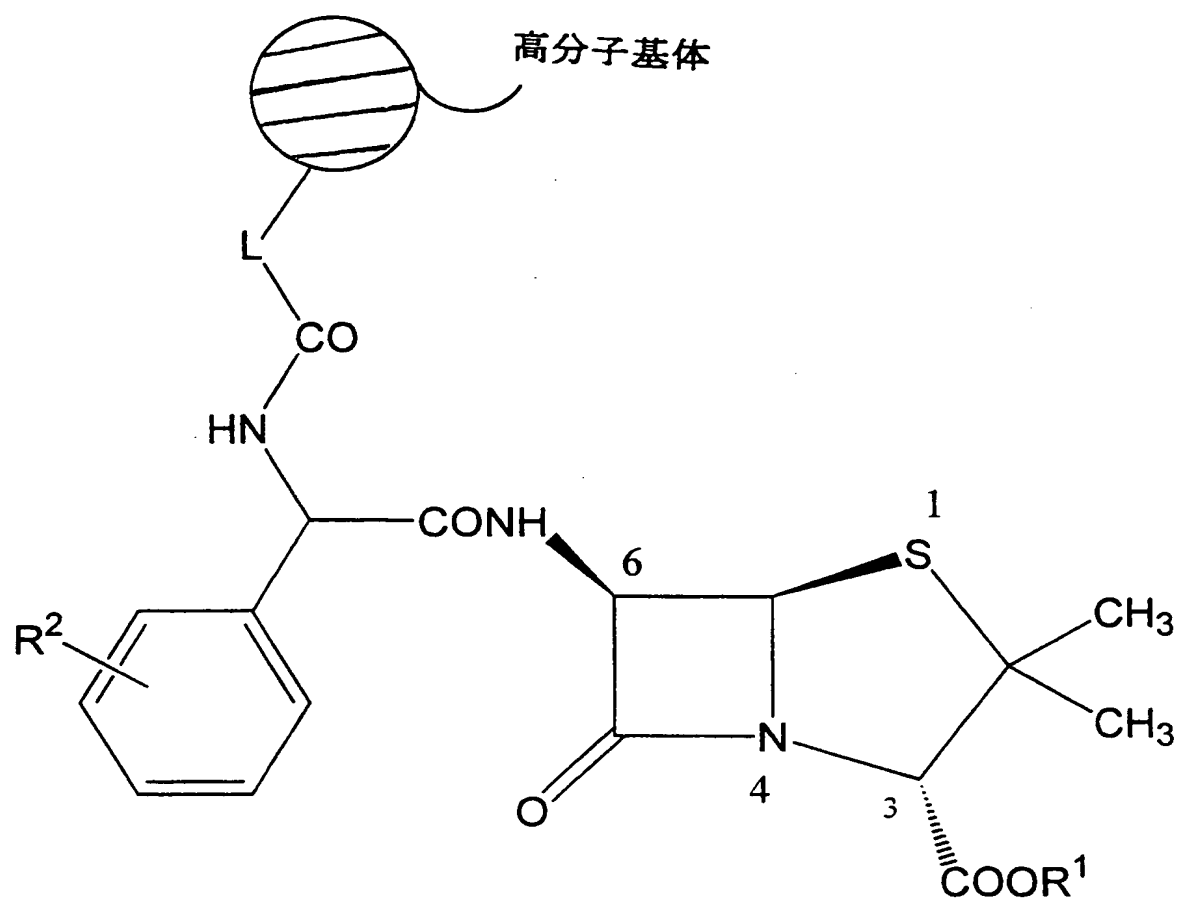
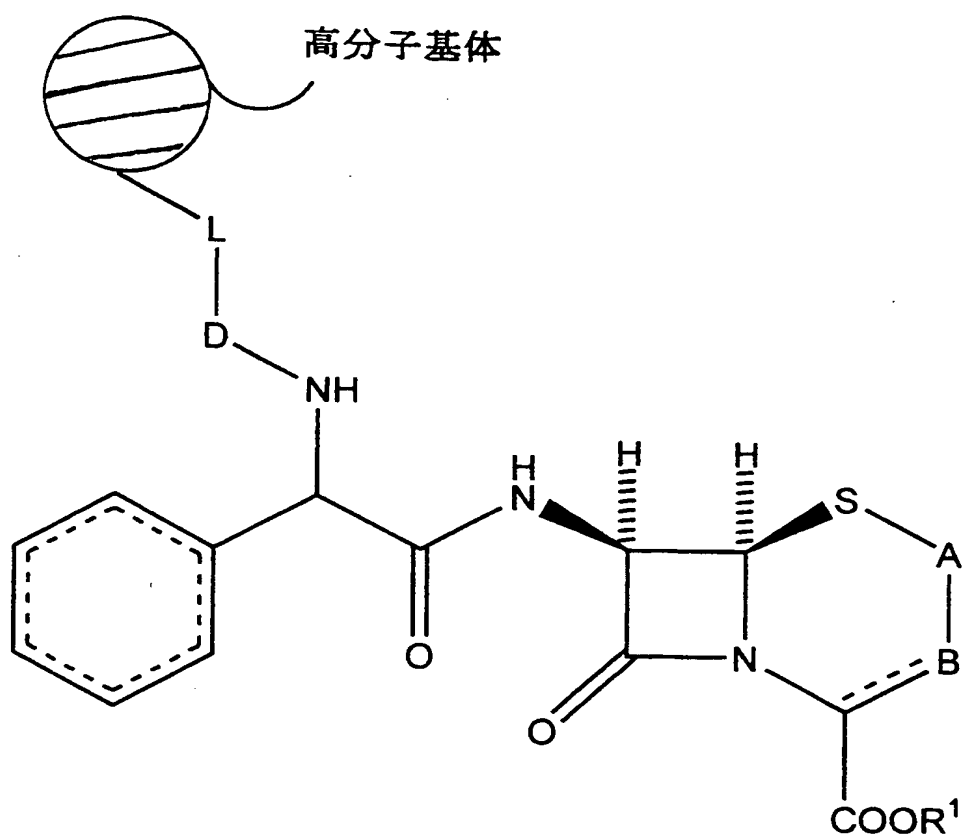




図 7





7

8

9

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-17025, A (NOF Corp.), January 25, 1991 (25. 01. 91) (Family: none)	1 - 22
A	JP, 3-287545, A (Research Development Corp. of Japan), December 18, 1991 (18. 12. 91) (Family: none)	1 - 22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 26, 1997 (26. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

December 9, 1997 (09. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K47/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-17025, A (日本油脂株式会社), 25.1月.1991(25.01.91), (ファミリーなし)	1-22
A	J P, 3-287545, A (新技術事業団), 18.12月.1991(18.12.91), (ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.11.97

国際調査報告の発送日

09.12.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘実 謙二



4C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



1
2
3

4
5
6

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 23 April 1998 (23.04.98)	
International application No.: PCT/JP97/03710	Applicant's or agent's file reference: YCT-303
International filing date: 15 October 1997 (15.10.97)	Priority date: 15 October 1996 (15.10.96)
Applicant: FUKAGAWA, Yasuo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
03 April 1998 (03.04.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHAMOTO, Ichio
Yuasa and Hara
Section 206, New Ohtemachi Building
2-1, Ohtemachi 2-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100
JAPON

34

Date of mailing (day/month/year) 23 April 1998 (23.04.98)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference YCT-303			
International application No. PCT/JP97/03710	International filing date (day/month/year) 15 October 1997 (15.10.97)	Priority date (day/month/year) 15 October 1996 (15.10.96)	
Applicant EBARA CORPORATION et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,BR,CA,CN,EP,IL,JP,KR,NO,PL,SK,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AM,AP,AZ,BA,BB,BG,BY,CU,CZ,EA,EE,GE,GH,HU,ID,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LV,MD,
MG,MK,MN,MW,MX,NZ,OA,RO,RU,SD,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
23 April 1998 (23.04.98) under No. WO 98/16253

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-17025, A (NOF Corp.), January 25, 1991 (25. 01. 91) (Family: none)	1 - 22
A	JP, 3-287545, A (Research Development Corp. of Japan), December 18, 1991 (18. 12. 91) (Family: none)	1 - 22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 26, 1997 (26. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

December 9, 1997 (09. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

09/284578

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENTS

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHAMOTO, Ichio
Yuasa and Hara
Section 206, New Ohtemachi Building
2-1, Ohtemachi 2-chome
Chiyoda-ku
Tokyo 100
JAPONDate of mailing (day/month/year)
29 January 1998 (29.01.98)Applicant's or agent's file reference
YCT-303

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP97/03710International filing date (day/month/year)
15 October 1997 (15.10.97)Priority date (day/month/year)
15 October 1996 (15.10.96)

Applicant

EBARA CORPORATION et al

The applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to the following application(s):

Priority application No.:

8/272425

Priority date:

15 Oct 1996 (15.10.96)

Priority country:

JP

Date of receipt of priority document:

23 Jan 1998 (23.01.98)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

SA Taylor



10/10/10

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date 15/10/97

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) YCT-303

Box No. I TITLE OF INVENTION	
BIOLOGICALLY ACTIVE POLYMER PRODUCTS	
Box No. II APPLICANT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
EBARA CORPORATION 11-1, Haneda Asahi-cho, Ohta-ku, Tokyo 144-8510 Japan	
<input type="checkbox"/> This person is also inventor.	
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	
State (i.e. country) of nationality: JAPAN	State (i.e. country) of residence: JAPAN
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
FUKAGAWA, Yasuo 9-2, Imaizumidai 3-chome, Kamakura-shi, Kanagawa 247-0053 Japan	
This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
State (i.e. country) of nationality: JAPAN	State (i.e. country) of residence: JAPAN
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
<input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
SHAMOTO, Ichio, (8970) Patent Attorney YUASA AND HARA, Section 206, New Ohtemachi Bldg., 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan	
Telephone No. (03) 3270-6641	
Facsimile No. (03) 3246-0233	
Teleprinter No.	
<input type="checkbox"/> Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MIYA, Akiko
Shonan Shiroyama 14-103, Ohba 5244-1,
Fujisawa-shi, Kanagawa 251-0861 Japan

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JAPAN

State (i.e. country) of residence:

JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

State (i.e. country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

State (i.e. country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

State (i.e. country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☒ **AP ARIPO Patent:** GH Ghana, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ **EA Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ **EP European Patent:** AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ **OA OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho | |
| <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania | |
| <input type="checkbox"/> LU Luxembourg | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ **ID Indonesia**
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) of _____

The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet need not be included in the request.

Use this box in the following cases:

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information:

in particular:

- (i) *if more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available:*
- (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked:*
- (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America:*
- (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents:*
- (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "Continuation" or "Continuation-in-part":*
- (vi) *if there are more than three earlier applications whose priority is claimed:*

in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient;

in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below;

in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty:

in such case, write "Statement Concerning Non-Prejudicial Disclosures or Exceptions to Lack of Novelty" and furnish that statement below.

"Continuation of Box No. IV"

The same address as Box IV

IMAI, Shosuke, (7112) Patent Attorney
 MASUI, Chuji, (7669) Patent Attorney
 KURITA, Tadahiko, (7523) Patent Attorney
 KOBAYASHI, Yasushi, (7527) Patent Attorney
 MURAKAMI, Kiyoshi, (9288) Patent Attorney

Box No. VI PRIORITY CLAIM		Further priority claims are indicated in the Supplemental Box <input type="checkbox"/>	
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:			
Country (in which, or for which, the application was filed)	Filing Date (day/month/year)	Application No.	Office of filing (only for regional or international application)
item (1) JAPAN	15/10/1996	272425/1996	
item (2)			
item (3)			
Mark the following check-box if the certified copy of the earlier application is to be issued by the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office (a fee may be required): <input type="checkbox"/> The receiving Office is hereby requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s) : _____			
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): <u>ISA / JP</u>			
Earlier search Fill in where a search (international, international-type or other) by the International Searching Authority has already been carried out or requested and the Authority is now requested to base the international search, to the extent possible, on the results of that earlier search. Identify such search or request either by reference to the relevant application (or the translation thereof) or by reference to the search request: Country (or regional Office): _____ Date (day/month/year): _____ Number: _____			
Box No. VIII CHECK LIST			
This international application contains the following number of sheets: 1. request : 5 sheets 2. description : 33 sheets 3. claims : 4 sheets 4. abstract : 1 sheets 5. drawings : 7 sheets Total : 50 sheets		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 2. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney 3. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 4. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 5. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 6. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganisms 7. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing (diskette) 8. <input type="checkbox"/> other (specify): _____	
Figure No. _____ of the drawings (if any) should accompany the abstract when it is published.			
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT			
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).			
SHAMOTO, Ichio, (8970) Patent Attorney IMAI, Shosuke, (7112) Patent Attorney MASUI, Chuji, (7669) Patent Attorney KURITA, Tadahiko, (7523) Patent Attorney KOBAYASHI, Yasushi, (7527) Patent Attorney MURAKAMI, Kiyoshi, (9288) Patent Attorney			

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): 5. International Searching Authority specified by the applicant: <u>ISA /</u>	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received: 6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

09/284578

YUASA AND HARA

(INTERNATIONAL LAW, PATENT, TRADEMARK & ACCOUNTING)

SECTION 206, NEW OHTEMACHI BLDG.,
2-1, OHTEMACHI 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO 100

POSTAL ADDRESS:

C.P.O. BOX 714, TOKYO
100-91, JAPAN

TELEPHONE: (3) 3270-6641

FACSIMILE: (3) 3246-0233

February 6, 1998

K. YUASA
S. OGISO
Y. HANAMIZU
O. SUZUKI
K. FURUSAWA
S. OHIRA

S. OHNO
K. YABE
T. FUKAI
K. TANAKA
Y. SHIROYAMA
K. KIMURA
T. NASU

A. KAGAWA
T. GOMI
S. OGAWA

M. SAKATA

I. SHAMOTO
K. HASEGAWA
Y. YAGYU
S. IMAI
C. MASUI
T. KURITA
T. TOMIZU
M. HASHIMOTO
Y. KOBAYASHI
A. CHIBA
T. KANOH
S. ITOH
K. NAKATA
H. TANAKA
I. ADACHI
T. OHTSUKA
Y. AKIMOTO
C. SAKURAI
F. KANDA
H. AOKI
K. SANO
K. MURAKAMI
S. SAKUMA
H. UCHIDA
H. TOMITA

S. OHTSUKA
K. HONDA
M. MORIKAWA
H. NAKAMURA
O. HOSHINO
M. ANZE
H. EJIRI
S. HOSOKAWA
K. SUZUKI
S. TAKEUCHI
E. YAMAGUCHI
H. NOYA
M. AIHARA
R. TANAKA
F. NISHIYAMA
R. IZUMIYA
T. NAKATA
K. MATSUMOTO
M. KOIKE
Y. OKAMOTO
T. MIYAMAE

A. TSUDA
R. NOGUCHI

World Intellectual Property Organization
PCT Administration Division
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20,
Switzerland

"Amendment of the claims under Article 19(1)(Rule 46)"

Re: International Application No. PCT/JP97/03710

Applicant: EBARA CORPORATION et al

Agent: SHAMOTO Ichio and MURAKAMI Kiyoshi

International Filing Date: 15.10.97

Dear Sir.

The Applicants, who received the International Search Report transmitted on 09.12.97 relating to the above identified International Application, hereby files amendment under Article 19(1) as in the attached sheet.

Further, the Applicants hereby cancel sheets 34 and 35 entirely, because the intended amendment results in the cancellation of all the claims therein. Thus claims 1, 2, 7, 8, 9 are retained, claims 3, 4, 5, 6, 10, 11, 16 are amended, claims 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22 are canceled, claims 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 are new.

Very truly yours,

Murakami Kiyoshi
MURAKAMI Kiyoshi

Attachment:

(1) Amendment under Article 19(1)

1 sheets

09/284578

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

社本 一夫

殿

PCT

あて名

〒 100

東京都千代田区大手町2丁目2番1号
新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)
[PCT規則71.1]発送日
(日.月.年)

15.12.98

出願人又は代理人
の書類記号

YCT-303

重要な通知

国際出願番号

PCT/J P 97/03710

国際出願日

(日.月.年) 15.10.97

優先日

(日.月.年) 15.10.96

出願人（氏名又は名称）

株式会社荏原製作所

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。

3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4 C

7 4 3 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-303	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/03710	国際出願日 (日.月.年) 15.10.97	優先日 (日.月.年) 15.10.96
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ^o A61K47/48		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社荏原製作所		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 3 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 03.04.98	国際予備審査報告を作成した日 01.12.98	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘 實 謙二 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 7433

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- ☒ 明細書 第 1-33 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 請求の範囲 第 1-2, 7-9 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 3-6, 10-11, 16, 23-29 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☒ 図面 第 1-7 ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☒ 請求の範囲 第 12-15, 17-22 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1-11, 16, 23-29 有
請求の範囲 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 1-11, 16, 23-29 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-11, 16, 23-29 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1-11, 16, 23-29 は国際調査報告に引用された
いずれの文献にも記載されておらず当業者において自明な事項でもない。

CLAIMS

1. A biologically active polymer product having:
a polymer substrate; and
a biologically active compound moiety having low molecular weight, the portion being covalently bonded to the polymer substrate and exerting selective biological activity,
wherein the biologically active compound moiety exerts the selective biological activity while being covalently bonded to the polymer substrate.
2. The biologically active polymer product according to claim 1, wherein the polymer substrate comprises an organic polymer or an inorganic polymer.
3. The biologically active polymer product according to claim 1 or claim 2, wherein a graft chain is linked to the surface of the polymer substrate and the biologically active compound moiety is chemically linked to the graft chain.
4. The biologically active polymer product according to claim 3, wherein the biologically active compound moiety is chemically linked to the graft chain through an amide linkage or an amine linkage.
5. The biologically active polymer product according to any one of claims 1-4, wherein the biologically active compound moiety is chemotherapeutic.
6. The biologically active polymer product according to claim 5, wherein the chemotherapeutic is an antibiotic.
7. The biologically active polymer product according to claim 6, wherein the antibiotic is at least one antibiotic selected from a group of beta lactam antibiotics.

8. The biologically active polymer product according to claim 6, wherein the antibiotic is at least one antibiotic selected from a group of benzonaphthacenequinone antibiotics.

9. The biologically active polymer product according to claim 6, wherein the antibiotic is at least one antibiotic selected from the group consisting of tetracycline antibiotics, chloramphenicol antibiotics, macrolide antibiotics, and aminoglycoside antibiotics.

10. The biologically active polymer product according to any of the proceeding claims, wherein the biologically active compound moiety has a molecular weight not more than 5,000.

11. The biologically active polymer product according to any of the proceeding claims, wherein the biologically active compound moiety has a molecular weight not more than 2,000.

12. A biologically active polymer product comprising:

a polymer substrate;

two or more graft chains being linked to the polymer substrate;

pendant chains being branched from the respective graft chains; and

two or more biologically active compound moieties each being linked to each pendant chain and exerting biological activity selectively.

13. The biologically active polymer product according to claim 12, wherein the biologically active compound moiety is linked to the pendant chain through an amide linkage or an



1000

1000

amine linkage.

14. A method for producing a biologically active polymer product, the product having:

a polymer substrate comprising a synthetic, organic polymer material;

a graft chain being linked to the surface of the polymer substrate; and

an antibiotic portion being chemically linked to the graft chain,

the method having:

the step of irradiating the polymer substrate that comprises the synthetic, organic polymer material with electron beam to provide an active site for graft formation;

the step of exposing a monomer to the polymer substrate so as to form two or more graft chains linked to the surface of the polymer substrate; and

allowing an antibiotic to react with the polymer substrate having the graft chain to form the antibiotic portion being chemically linked to the graft chain.

15. The method according to claim 14, wherein the antibiotic has a first functional group and the graft chain has a second functional group, wherein the first functional group reacts with the second functional group to be able to form an amide group, and the reaction step is carried out in the presence of a condensing agent.

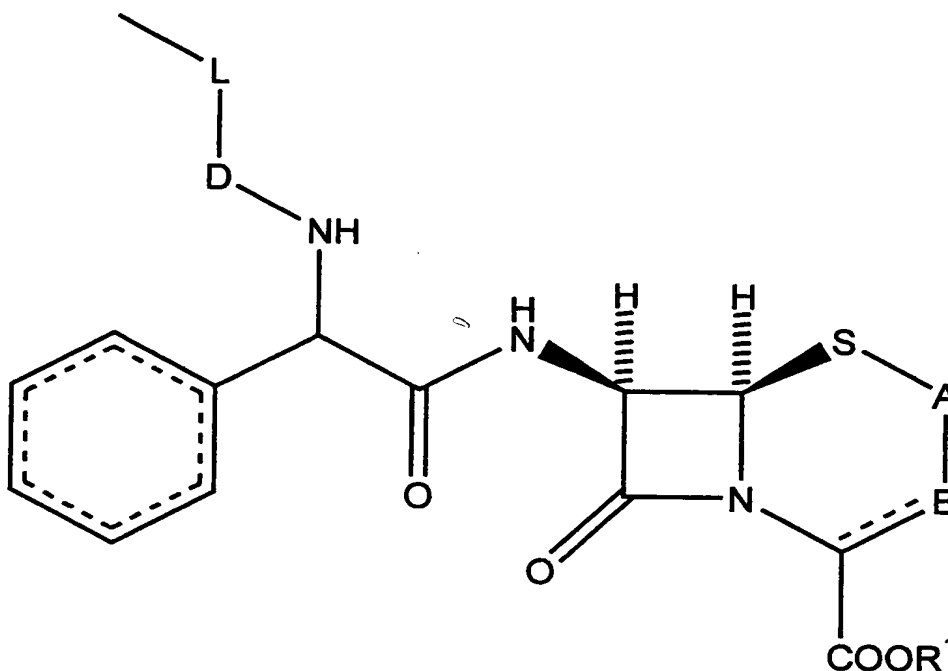
16. The method according to claim 14, wherein the monomer in a gas-phase state is exposed to the polymer substrate.

17. A biologically active polymer product having:

a polymer substrate;

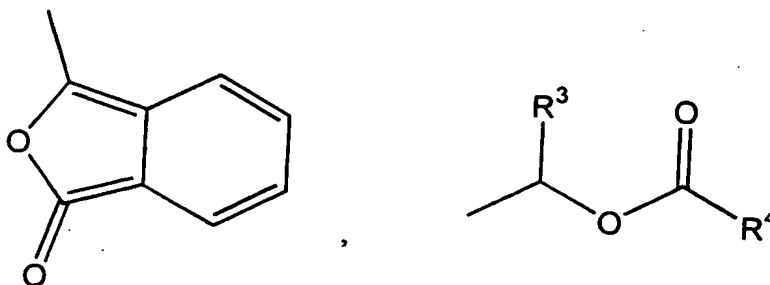
two or more graft chains being linked to the surface of the polymer substrate; and

an antibiotic portion being linked to the graft chain through an amido linkage or an amino linkage, the portion represented by the following formula:



wherein L represents the graft chain portion being linked to the surface of the polymer substrate;

R^1 is a hydrogen atom, a cation, or a group represented by the following formula:



wherein R^3 and R^4 each independently represents a

hydrogen atom, or a straight- or branched-lower alkyl group or a straight- or branched-lower alkoxy group each having 6 or less carbons, with the proviso that R^3 and R^4 , together, may form a saturated or unsaturated 5- to 7-membered ring and a benzene ring may further be fused to the 5- to 7-membered ring;

"A" represents no bond or a methylene group;

"B" is a group represented by formula: $C(R^5)$, or a group represented by the formula: $C(R^5)_2$, wherein R^5 is a lower alkyl group having 6 or less carbons, or a group represented by the formula: $-CH(R^6)O-C(=O)R^7$,

wherein R^6 is a hydrogen atom or a lower alkyl group having 6 or less carbons and R^7 is a lower alkyl group having 6 or less carbons;

"D" represents no bond or a carbonyl group; and

--- represents a single bond or a double bond.

18. The biologically active polymer product according to claim 17, wherein the antibiotic portion is linked to the graft chain through a pendant chain.

19. The biologically active polymer product according to claim 17, wherein the hydrocarbon 6-membered ring in the formula is a benzene ring and R^5 is a methyl group.

20. The biologically active polymer product according to claim 17, wherein "D" is a carbonyl group.

21. The biologically active polymer product according to claim 17, wherein "A" is non-bond.

22. The biologically active polymer product according to claim 17, wherein "A" is a methylene group.

EP

US

PCT

特 許 協 力 条 約

09/284578

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-303	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/03710	国際出願日 (日.月.年) 15.10.97	優先日 (日.月.年) 15.10.96
出願人(氏名又は名称) 株式会社荏原製作所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

2. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願と共に提出されたもの

☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの

☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない

☐ この国際調査機関が書換えたもの

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K47/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-17025, A (日本油脂株式会社), 25.1月.1991(25.01.91), (ファミリーなし)	1-22
A	J P, 3-287545, A (新技術事業団), 18.12月.1991(18.12.91), (ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.11.97

国際調査報告の発送日

09.12.97

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二



4C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



.

.

.

.

.

.